

**Untersuchungen zur Wirkung
von Biguaniden
an Stoffwechselgesunden:**

**Die Beeinflussung des hepatischen
Glukosestoffwechsels nach mehrtägiger
oraler Vorbehandlung mit
Phenylaethylbiguanid.**

Siegfried Braun
—

1974
—

III. Medizinische Klinik des Krankenhauses Schwabing
(Chefarzt: Prof. Dr. H. Mehnert) und Forschergruppe
Diabetes (Leiter: Prof. Dr. H. Mehnert)
München

Untersuchungen zur Wirkung von Biguaniden
an Stoffwechselgesunden:

Die Beeinflussung des hepatischen Glukosestoffwechsels nach mehrtägiger
oraler Vorbehandlung mit Phenylaethylbiguanid.

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Siegfried Braun
München 1974



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Referent: Priv. Doz. Dr. med. G. Dietze

Koreferent: Prof. Dr. med. H. Mehnert

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 17. 12. 1974

Inhaltsübersicht

	Seite
I. EINLEITUNG	1
II. METHODIK	
1. Untersuchungsgut	3
Aufklärung, Auswahl und Vorbereitung der Probanden	
2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße	
a) Lebervenenkatheterisation	4
b) Punktion der A. femoralis	6
3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung	6
4. Messung der Leberdurchblutung	8
5. Substrat- und Blutgasanalysen	
a) <u>Aufbereitung der Blutproben</u>	10
b) <u>Bestimmungen im Vollblut</u>	10
Sauerstoff	
Kohlendioxid	
Haematokrit	
c) <u>Bestimmungen im Serum</u>	11
Freie Fettsäuren	
Glyzerin	
d) <u>Bestimmungen im enteweißten Überstand</u>	12
Glukose	
Laktat	

Pyruvat

Alanin

β -Hydroxybutyrat

Azetazetat

6. Mathematische und statistische Methoden

III. ERGEBNISSE

1. Leberdurchblutung

2. Arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin.

a) Glukose

b) Laktat

c) Pyruvat

d) Alanin

e) Glyzerin

3. Hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse aus der Aufnahme der Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin stöchiometrisch kalkuliert.

4. Arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktion bzw. Utilisation sowie prozentuale Extraktion der freien Fettsäuren sowie von β -Hydroxybutyrat und Azetazetat.

a) Freie Fettsäuren

b) β -Hydroxybutyrat

c) Azetazetat

16

16

19

21

21

25

27

30

32

32

5. Arterielle Werte und arterio-lebervenöse Differenzen der Sauerstoffpartialdrucke, arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen und Produktion von Kohlendioxyd.	
a) Sauerstoff	35
b) Kohlendioxyd	35
6. Arterielle und lebervenöse Redoxquotienten der Systeme Laktat/Pyruvat und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat.	
a) Laktat/Pyruvat	36
b) β -Hydroxybutyrat/Azetazetat	36

IV. DISKUSSION

1. Basalperiode	40
2. Prüfperiode unter Laktatinfusion	46
3. Klinische Relevanz der Befunde	49

V. ZUSAMMENFASSUNG	51
--------------------	----

VI. LITERATURVERZEICHNIS	53
--------------------------	----

ANHANG: Tabellen der Einzelabnahmen



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Untersuchungen zur Wirkung von Biguaniden an Stoffwechselgesunden:

Die Beeinflussung des hepatischen Glukosestoffwechsels nach mehrtägiger oraler Vorbehandlung mit Phenylaethylbiguanid.

I. Einleitung

Biguanidpräparate vermögen in therapeutischer Dosierung die erhöhten Blutzuckerspiegel beim Erwachsenen Diabetiker zu senken (46, 55). Wegen dieses Effektes werden sie seit Jahren erfolgreich in der oralen Therapie des Erwachsenen Diabetes angewendet (55, 58). Dennoch ist ihr eigentlicher Wirkungsmechanismus noch nicht vollständig bekannt. Es gilt lediglich als gesichert, daß eine direkte Stimulierung der Insulinsekretion aus dem Pankreas, wie sie bei den Sulfonylharnstoffen beobachtet wird, als Ursache für den blutzuckersenkenden Effekt ausgeschlossen werden kann (32, 56).

Untersuchungen an diabetischen und gesunden Tieren legen die Vermutung nahe, daß die Biguanide den Blutzuckerspiegel sowohl über eine Hemmung der hepatischen Glukoseproduktion (2, 11) als auch über eine Steigerung des Glukoseverbrauchs der peripheren Organe beeinträchtigen (14, 54, 68). Dabei soll der molekulare Angriffsort des Pharmakons in der Atmungskette liegen. Studien an der isoliert perfundierten Leber, die unter dieser Fragestellung durchgeführt wurden, bestätigen, daß es unter Biguanideinfluß zur Hemmung der oxydativen Phosphorylierung in der Atmungskette kommt (30, 31, 66, 67), die dosisabhängig (60) eine Abnahme des ATP/ADP-Quotienten (1, 2, 29) sowie eine Verschiebung des intramitochondrialen Redoxgleichgewichtes bewirkt (29, 60). Diese Untersuchungen wurden zum Teil in Konzentrationsbereichen vorgenommen, wie sie auch nach oraler Medikation beim Menschen im Leber- und Muskelgewebe, nicht aber im Serum gefunden werden (3), so daß es be-

rechtigt ist, eine Hemmung der oxydativen Phosphorylierung in der Atmungskette auch beim Menschen als Ursache der Stoffwechselveränderungen anzunehmen.

Die am Menschen durchgeführten Untersuchungen brachten bisher jedoch keine eindeutigen Ergebnisse. So zeigten Bilanzstudien von Tranquada (80) nach einer einmaligen oralen Phenformingabe keine Veränderungen des Glukosestoffwechsels. Isotopenstudien am Gesunden nach 3-tägiger oraler Medikation mit 100 - 150 mg Phenformin sprechen im Gegensatz zu den in-vitro-Daten eher für eine unveränderte (27, 75) oder erhöhte (51) hepatische Glukoneogenese. Auch Butterfield beobachtete erst nach 10-tägiger Behandlung bei Altersdiabetikern eine Zunahme der Glukoseutilisation der Vorderarmmuskulatur (14). Daraus ergibt sich, daß erst nach längerer Vorbehandlung mit Biguanidpräparaten Stoffwechselveränderungen zu erwarten sind.

Im Rahmen einer größeren Studie über die Glukoneogenese der menschlichen Leber (20) wurde festgestellt, daß 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit das Substratangebot an die Leber in der Pfortader und dem arteriellen System gleich ist. Damit bestand die Möglichkeit, über eine Lebervenenkatheterisation sowie mit der Punktion einer Femoralarterie den Stoffwechsel der menschlichen Leber zu untersuchen. Die simultan mit der Substratabnahme vorgenommene Messung des hepatischen Blutdurchflusses mit der stoffwechselunabhängigen ¹³³Xenon-Inhalationsmethode (17) gestattete die Kalkulation genauer Substratbilanzen. Im Rahmen dieser Möglichkeit schien es deshalb sinnvoll zu klären, ob nach mehrtägiger Vorbehandlung ein Einfluß von Phenylaethylbiguanid auf die Glukoseabgabe insbesondere die Glukoneogenese der menschlichen Leber festgestellt werden kann.

II. Methodik

1. Untersuchungsgut

Für die Untersuchungen stellten sich 42 freiwillige, normalgewichtige und stoffwechselgesunde Probanden im Alter von 21 - 27 Jahren zur Verfügung. Jede Versuchsperson wurde über den Zweck und den Umfang des Versuchs sowie über die Art und die möglichen Risiken der Eingriffe aufgeklärt und gab nach mehrtägiger Bedenkzeit freiwillig ihr Einverständnis. Bestand der Eindruck, daß der ganze Sachverhalt nicht vollständig erfaßt wurde, oder, daß die zur Einhaltung der Vorschriften notwendige Zuverlässigkeit fehlte, wurde der Proband vom Experiment ausgeschlossen.

Neben einer internistischen Voruntersuchung wurden die Serumkonzentrationen (Normalbereich in Klammern) der Transaminasen SGPT (4-20 E/l), SGOT (4-20 E/l) (34, 41, 69, 91), der alkalischen Phosphatase (<200 E/l) sowie von Cholesterin (120-240 mg%) (86) und der Triglyzeride (10-200 mg%) (25) bestimmt. Ferner wurde der Nüchternblutzucker (50-100 mg%) (7) ermittelt, eine Elektrophorese (38) und ein Gerinnungsstatus (10) angelegt (s. Tab 1).

Ergab sich aus der Anamnese, daß eine Hepatitis, eine Systemerkrankung, eine Allergie oder eine psychische Erkrankung durchgemacht worden waren, wurden regelmäßig Medikamente, Genuß- oder Rauschmittel eingenommen, bestand ein Übergewicht von mehr als 20%, oder ergab sich ein anderer Anhalt für eine Gesundheitsstörung, schlossen wir die Untersuchten vom Versuch aus.

Die Durchführung aller Untersuchungen erfolgte 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit. Diese bestand aus einer standardisierten Formuladiät, die sich aus 60% Kohlehydraten, 20% Fett und 20% Eiweiß zusammensetzte. Jeder Proband erhielt 7kcal/kg Körpergewicht (Biosorbin, MCT, Pfrimmer). Die Personen verpflichteten sich ab 18 Uhr des Vortages der Untersuchung keine weitere Nahrung mehr zu sich zu nehmen und nicht mehr

zu rauchen. Als Getränk wurde lediglich Wasser in Form eines reinen Sprudels mit Kohlensäure gestattet. Durch diese Einschränkungen sollte bei allen Probanden eine vergleichbare, möglichst konstante Stoffwechsellage als Ausgangspunkt für unsere Untersuchungen erzielt werden.

Im Rahmen dieser Vorbereitungen bekamen 5 Probanden täglich 150 mg Phenformin (Dipar Hoechst/Boehringer) über einen Zeitraum von 5 Tagen. Die letzte Gabe von 50 mg wurde 3 Stunden vor Versuchsbeginn eingenommen. Die Probanden waren angehalten für die Dauer der Medikation auf andere Pharmaka sowie Alkohol zu verzichten. Ebenso wie diese Gruppe, erhielt ein Kollektiv von 8 unbehandelten Kontrollpersonen, nach einer 30-minütigen Basalperiode über den Versuchszeitraum die gleiche Laktatinfusion (s. Kap. II, 3.). Die in der Basalperiode erhobenen Normalbefunde wurden mit denen eines größeren Kontrollkollektivs von 29 Probanden verglichen (20).

2. Katheterisation bzw. Punktion der Gefäße

Die Eingriffe wurden unter sterilen Verhältnissen und absoluter Schmerzfreiheit in einem Operationsraum durchgeführt, der für diese Untersuchungen mit einem Röntgengerät mit Monitor ausgestattet war.

a. Lebervenenkatheterisation

Nach gründlicher Desinfektion des gesamten linken Armes mit Merfen^R und einer adäquaten Lokalanästhesie mit 1%-igem Xylocain, wurde durch eine Stichinzision eine der kleinen Unterarmvenen in der linken Ellenbeuge freigelegt. Unter Röntgenkontrolle erfolgte dann die Sondierung der durch ihren typischen Verlauf charakterisierten rechten großen Lebervene mit einem Goodale-Lubin Katheter (525c, Größe 7, US-Katheter and Instrument Corporation/Glenforce, NY., USA). Der Katheter verblieb für die Dauer von 90 Minuten in dem Gefäß und wurde mit heparinisierter,

T a b e l l e 1 klinische Daten der stoffwechselgesunden Probanden:

Nr.	Name	Alter	Größe	Gewicht	HKT	GOT	GPT	AP	ALb	g-Glob	Chol	TG	BZ
1	G.B.	27	180	78	0.44	16	12	121	4.2	1.08	180	160	87
2	B.S.	26	164	66	0.40	15	8	100	4.7	1.16	223	166	83
3	E.M.	26	165	66	0.42	5	7	185	4.3	1.10	195	145	96
4	F.S.	23	175	73	0.44	11	7	143	4.4	1.06	165	110	81
5	K.H.	21	171	61	0.43	7	4	145	4.8	1.14	215	95	95
6	H.K.	26	173	67	0.44	6	4	178	4.2	1.07	185	67	79
7	K.G.	22	173	72	0.47	9	5	169	4.2	1.04	150	64	100
8	B.K.	22	178	80	0.41	10	6	94	4.5	1.15	195	120	80
9	G.G.	24	174	63	0.45	10	8	100	4.4	1.04	200	64	88
10	R.W.	26	183	78	0.43	9	9	162	5.2	1.16	250	188	74
11	N.C.	22	165	63	0.42	8	14	122	4.8	1.14	165	48	76
12	N.F.	23	168	66	0.43	13	8	68	4.7	0.98	190	82	96
13	B.J.	23	179	70	0.44	9	10	73	4.1	1.02	185	128	96
$\bar{X}$		26.6	175.1	70.9	0.43	3.4	7.2	144.7	4.7	1.12	200.0	117.0	88.0
SEM		0.9	0.8	1.0	0.02	0.6	0.4	4.8	0.1	0.01	3.9	5.6	1.6

Alter (Jahre); Größe (cm); Gewicht (kg); Hämatokrit (HKT, %); Serumglutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT, U/l); Serumglutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT, U/l); alkalische Phosphatase (AP, U/l); Albumin (ALb, gr/100ml); g-Globulin (g-Glob, gr/100ml); Cholesterin (Chol, mg %); Triglyceride (TG, mg %) und Nüchtern-Blutzucker (BZ, mg %) aller stoffwechselgesunden Probanden, die an den Versuchen teilgenommen haben.

0,9%-iger NaCl-Lösung durchgängig gehalten.

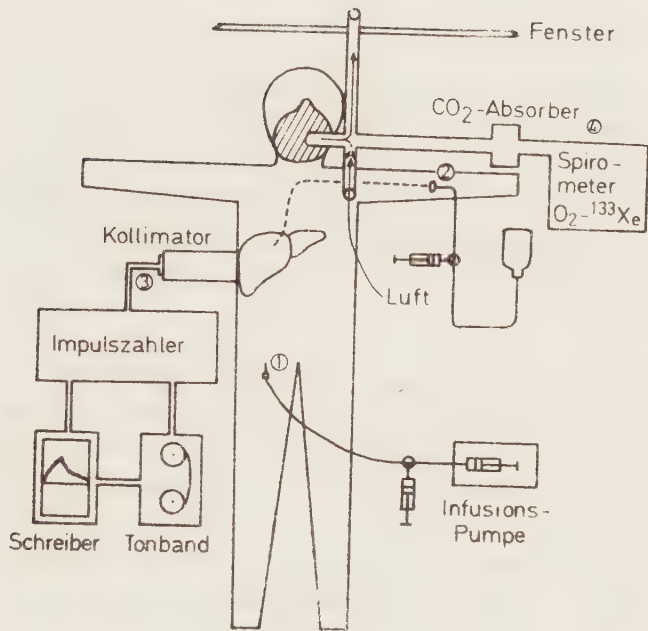
b. Punktion der Arteria femoralis

Die Punktion der A. femoralis erfolgte unter sterilen Bedingungen und ausreichender Lokalanästhesie. Unter Palpation des Pulses wurde eine Seldingernadel (Größe PE 160, KIFA, Schweden) etwa 2 Querfinger unterhalb des Leistenbandes in die Arterie eingeführt. Die Nadel wurde ebenfalls mit einer heparinhaltigen Kochsalzlösung durchspült, die eine Spezialpumpe (Perfusor, Braun, Melsungen) entgegen den arteriellen Druck infundierte. Über einen Dreivehgehn im Infusionssystem war eine sterile Blutabnahme gewährleistet.

3. Blutgewinnung und zeitlicher Ablauf der Untersuchung

Der Umfang der Blutabnahmen war so berechnet, daß insgesamt nicht mehr als 250 ml Blut entnommen wurden. Dabei wurde darauf geachtet, daß das Blut durch die in den Verbundschläuchen vorhandene Kochsalz-Heparinlösung nicht verdünnt wurde und die Proben für die Blutgasanalysen keine Luftblasen enthielten. Nach einer 15 minütigen Ruhezeit wurde alle 10 Minuten simultan aus beiden Gefäßen Blut entnommen. Die Behandelten sowie die Kontrollen erhielten nach der Abnahme von drei Basalwerten über einen Zeitraum von 40 Minuten eine intravenöse Infusion eines Na-Laktat-Razemates (95% d-Laktat), die auf 0,03 mMol Na-Laktat/kg Körpergewicht mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt war. Jeweils zwischen den Abnahmen 2 und 3 während der Basalperiode und 6 und 7 in der Laktatperiode wurde die Leberdurchblutung gemessen.

Im Rahmen anderer Untersuchungen konnte sichergestellt werden, daß die Anwendung dieser Technik, während eines Untersuchungszeitraumes von 2 Stunden, keinen Einfluß auf die registrierten Stoffwechselparameter ausübt (20).



Versuchsanordnung

Abb. 1

Die Abbildung zeigt eine schematische Darstellung der Versuchsanordnung sowie der zur Messung der Leberdurchblutung erforderlichen Geräte:

- (1) Die Cournandnadel in der A. femoralis mit dem Infusions- und Abnahmesystem,
- (2) den Katheter in der rechten Lebervene, (3) den Kollimator über der Leber des Probanden, sowie den Impulszähler, der mit einem Simultanschreiber und einem Magnetband verbunden ist, (4) das Spirometer, das das O₂-¹³³Xenon-Gemisch enthält mit Ableitung der Expirationsluft.

4. Messung der Leberdurchblutung

Die Messung des Leberdurchflusses wird mit Hilfe der ^{133}Xe -Inhalationstechnik vorgenommen. Diese Methode wurde von CONN (16a) zur Messung der Durchblutung von Gehirn, Muskel und Leber am Hund entwickelt. MALLET und VEAL (84) wendeten sie auf die Gehirndurchblutung des Menschen an und DIETZE et al. (21) übertrugen sie auf die menschliche Leber. Sie hat gegenüber den bisherigen Methoden den Vorteil, daß sie ungefährlich, stoffwechselunabhängig und gut reproduzierbar ist.

Der Untersuchte atmet zunächst 6 Minuten ein Sauerstoff-Xenon-Gemisch (3 mCi/l O_2) aus einem Spirometer. Dann wird er aus dem geschlossenen System ausgeschaltet und erhält wieder Zimmerluft. Dabei wird die ^{133}Xe -haltige Expirationsluft ins Freie geleitet, um eine Zunahme der Raumaktivität zu verhindern (Abb. 1). Während der folgenden 15 Minuten wird mit Hilfe eines NaJ-Kristalles, der etwa 2 cm über dem rechten Rippenbogen und 2 Querfinger lateral der Medioclaviculärlinie in einem Winkel von 45° zur Sagittalebene lokalisiert ist, der Radioaktivitätsabfall registriert. Die Aufzeichnung dieses Vorgangs erfolgt mittels eines Zweikanalschreibers, der an ein Ratemeter, mit einer Zeitkonstanten von 2 Sekunden, angeschlossen ist. Eine gleichzeitig erfolgende Speicherung der Meßdaten auf Magnetband ermöglicht beliebige Wiederholungen der Aufzeichnungen (Abb. 2). Die Auswertung erfolgt auf der Basis der von KETY (42), MORALES und SMITH (61) für die Messung des Blutdurchflusses mit Hilfe von radioaktiv markierten Gasen erarbeiteten Grundlagen. Die Konzentrationen der extern registrierten Auswaschkurve (Abb. 2), halblogarithmisch aufgetragen, ergeben vier Einzelauswaschvorgänge, aus denen sich nach einem klassischem peeling-off-Verfahren (33, 92) der monoexponentiell verlaufende, spezifisch hepatische Auswaschvorgang isolieren läßt. Es hatte sich zeigen lassen, daß die Ergebnisse, die mit Hilfe des graphischen peeling-off-Verfahrens gewonnen wurden, sehr gut mit denen der komplizierten mathematischen Lösung korrelierten, so daß die Korrelationsgerade nicht signifikant von der Identitätslinie verschieden war (20). Über die aus der Halbwertszeit erhaltene Auswaschkonstante kann nach Einführung des Verteilungskoeffizienten für ^{133}Xe im Lebergewebe $\lambda = 0,74$ die Leberdurchblutung nach der Formel $F = k \cdot \lambda$ berechnet werden.

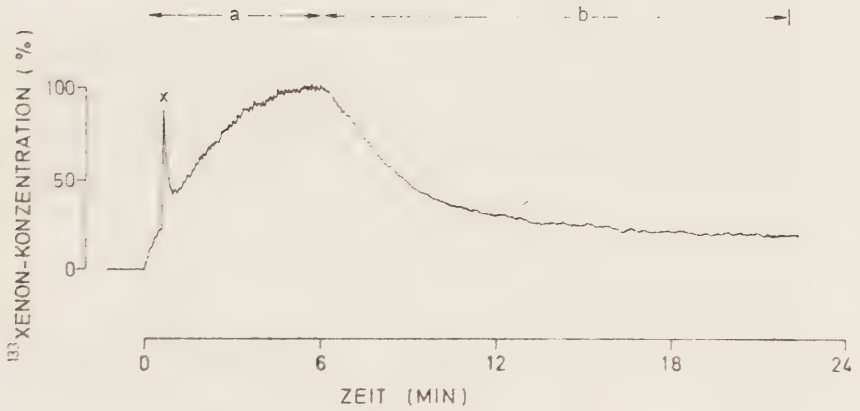


Abb. 2

Die relative ^{133}Xe -Konzentration über der Leber während der inhalationsphase (a) und der nachfolgenden Auswaschphase (b).

Bei (x) wurde der Kollimator kurz auf das Lungengewebe gerichtet.

5. Substrat- und Blutgasanalysen

a) Aufbereitung der Blutproben

Sofort nach der Entnahme wurden 2 ml Blut mit 6 ml 6%-iger Perchlorsäure ent-eiweißt sowie 3 ml zur hümaysefreien Serumgewinnung zentrifugiert und bis zum Ende des Versuchs in Eiswasser gestellt. Der eiweißfreie Überstand wurde mit Kaliumhydrogencarbonat auf einen pH von 7,0 zurücktitriert. Die Analysen auf Pyruvat und Azetazetat erfolgten wegen der hohen Flüchtigkeit dieser Substrate noch am gleichen Tag, während die restlichen Proben zunächst bei -20°C tiefgefroren wurden. Für die Messung der Blutgase wurde Blut in luft-dichten, heparinisierten Glasspritzen abgenommen. Für die Haematokritbe-stimmung wurde Vollblut (0,2 bzw. 0,1 ml) in heparinisierten Mikrokapillaren aufgezogen.

b) Bestimmungen im Vollblut

Sauerstoff und Kohlendioxyd (45)

Beide Blutgase werden mit dem Blutgasanalysator Modell 165 Corning Eal (IMA, Analysengeräte, BRD) bestimmt (45).

Sauerstoff

Die Widerstandsänderung einer Platinelektrode ist proportional dem Sauerstoffgehalt der Blutprobe. Nach Eichung des Systems mit verschiedenen bekannten Sauerstofftestkonzentrationen, Äquibrierung der Blutprobe auf 37° und einem Druck von 1 Atmosphäre kann der Sauerstoffpartialdruck ermittelt werden (62).

Kohlendioxyd

Die Kohlendioxydelektrode besteht aus einem pH-Elektrodenmeßsystem in einer Bicarbonatpufferlösung, die durch eine Solastatic-Membran von der zu analysierenden Blutprobe getrennt ist. Die konzentrationsabhängige Diffusion von CO_2 in die Pufferlösung ändert den pH des Puffers proportional zum Kohlendioxydgehalt der Probe. Über Umrechnung nach der Gleichung von HENDERSON-HASSELBALCH wird durch das Gerät der Partialdruck automatisch angegeben. Durch Rückrechnung auf das chemisch und physikalisch gelöste CO_2 ergibt sich der Gehalt der Blutprobe in Volumenprozent nach folgender Formel (90):

$$\text{CO}_2 (\text{Vol}\%) = (0,067 \cdot p \text{ CO}_2) + (0,03 \cdot 2,226 \cdot 10^{(\text{pH}-\text{pK})} \cdot p \text{ CO}_2)$$

Dabei ist 0,067 der Bunsen'sche Löslichkeitskoeffizient für CO_2 im Plasma bei 37° (Vol%/mmHg), 0,03 der Bunsen'sche Löslichkeitskoeffizient für CO_2 im Plasma bei 37° (mMol/l/mmHg) sowie die Zahl 2,226 der Umrechnungsfaktor von mMol/l in Vol%.

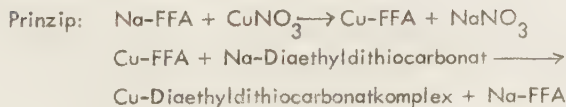
Hämatokrit

Zur Bestimmung des Hämatokrits wurde das Blut in ungraduierten, heparinisierten Kapillaren in einer Spezialzentrifuge (Fa. Hettich, BRD) bei 15.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Die Auswertung erfolgte in einem entsprechenden Ablesegerät (78)

c) Bestimmungen im Serum

Freie Fettsäuren

Methode: photometrischer Farbtest (24)

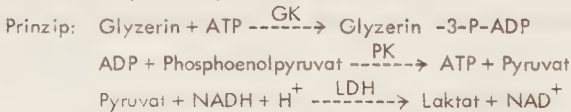


Die freien Fettsäuren werden zunächst mit Diisopropyläther aus dem Serum extrahiert und nach Verdampfen des Äthers in Chloroform, Heptan und Methanollösung wieder aufgenommen. Nach Zugabe von Kupfernitrat bilden sich Kupferseifen im Überstand. Zu diesem wird Natriumdiäthylthiocarbonat gegeben, das mit Kupfer einen gelben Komplex bildet. Diese Farbintensität ist proportional zum initialen Gehalt der Probe an freien Fettsäuren, die anhand einer mit Standardseren gefertigten Eichkurve errechnet wird. Die Bestimmung erfolgt aus dem Serum, da in den Erythrozyten keine freien Fettsäuren enthalten sind (6). Um die Konzentration im Vollblut zu erhalten, muß der gemessene Wert unter Berücksichtigung des Hämatokrits nach folgender Formel umgerechnet werden:

$$(\text{FFA}) \text{ Vollblut} = \frac{(\text{FFA})_{\text{Serum}} \cdot (100 \cdot \text{Ht})}{100} \quad (\mu\text{Äqu}/100\text{ml})$$

Glyzerin

Methode: enzymatisch photometrisch (25)

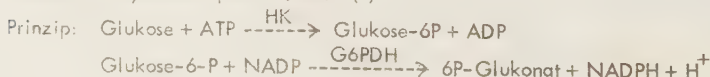


Dabei bedeutet GK = Glyzerokinase, PK = Pyruvatkinase und LDH = Laktatdehydrogenase. Die aufeinander folgenden Reaktionen gewährleisten eine der initialen Glyzerinmenge proportionale Oxydation des NADH im dritten Reaktionsschritt, in dem das Gleichgewicht ganz auf der Seite des Laktats liegt (25). Die Abnahme der Extinktion NADH bei 354 Nanometer (nm) dient als Meßgröße zur Berechnung der gesuchten Glyzerinkonzentration.

d) Bestimmungen im entweißten Überstand

Glukose

Methode: enzymatisch photometrisch (7)



Dabei bedeuten HK= Hexokinase und GPDH= Glukose-6-Phosphatdehydrogenase. Das Gleichgewicht der beiden hintereinander ablaufenden Reaktionen liegt auf der Seite des 6-Phospho-Glukonats. Gemessen wird die Extinktionsänderung von NADH bei 334 Nanometer, wobei die NADPH-Zunahme der Glukosemenge proportional ist, da die Reaktionen unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch verlaufen (7).

Laktat

Methode: enzymatisch photometrisch (38)

Prinzip: $\text{Laktat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH } 9,5]{\text{LDH}} \text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

Durch Abfangen des entstehenden Pyruvats durch Hydrazin sowie der entstehenden Protonen im alkalischen Bereich wird das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite von Pyruvat verschoben. Die Zunahme der Extinktion von entstehendem NADH, gemessen bei 334 Nanometer, ist somit ein direktes Maß für das in der Probe enthaltene Laktat, da die Bildung von NADH stöchiometrisch erfolgt (38).

Pyruvat

Methode: enzymatisch photometrisch (18)

Prinzip: $\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}^+$

Das Gleichgewicht der Reaktion liegt soweit auf der Seite des Laktats, daß ein quantitativer Umsatz garantiert ist. Die Extinktionsabnahme des NADH bei 334 Nanometer ist also ein direktes Maß für die Menge des in der Probe enthaltenen Pyruvats (18).

Alanin

Methode: enzymatisch photometrisch (87)

Prinzip: $\text{Alanin} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow[\text{pH } 10]{\text{ADH}} \text{Pyruvathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+ + \text{NH}_4^+$

(ADH = Alanindehydrogenase)

Durch die Zugabe von Hydrazin und durch die niedrige Wasserstoffionenkonzentration werden die Reaktionsprodukte abgefangen. Dadurch kann erreicht werden, daß die Desaminierung vollständig abläuft. Die NADH-Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei 334 Nanometer, ist der Alaninmenge proportional (87).

β-Hydroxybutyrat

Methode: enzymatisch photometrisch (88)

Prinzip: $\beta\text{-Hydroxybutyrat} + \text{NAD}^+ + \text{Hydrazin} \xrightarrow[\text{pH } 8,5]{\beta\text{-HBDH}} \text{Azetazetathydrazon} + \text{NADH} + \text{H}^+$

($\beta\text{-HBDH} = \beta\text{-Hydroxybutyratdehydrogenase}$)

Wegen der ungünstigen Gleichgewichtslage müssen die entstehenden Reaktionsprodukte durch Hydrazon und ein alkalisches Milieu abgefangen werden, um eine vollständige Oxydation des $\beta\text{-Hydroxybutyrat}$ zu gewährleisten. Die Zunahme der Extinktion von NADH bei 334 Nanometer ist dadurch proportional zur $\beta\text{-Hydroxybutyrat}$ konzentration in der Probe (88).

Azetazetat

Methode: enzymatisch photometrisch (59)

Prinzip: $\text{Azetazetat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightarrow{\beta\text{-HBDH}} \beta\text{-Hydroxybutyrat} + \text{NAD}^+$

Das Reaktionsgleichgewicht liegt vollständig auf der Seite von $\beta\text{-Hydroxybutyrat}$, so daß die Extinktionsabnahme von NADH bei 334 Nanometer stöchiometrisch dem Azetazetatgehalt in der Blutprobe entspricht (59).

6. Mathematische und statistische Methoden

Prinzipiell fanden bei allen Substrat-, Blutgas- und Hormonanalysen Doppelbestimmungen pro Punkt der Kinetiken statt. Aus den arteriellen und lebervenösen Substrat-, Blutgas- und Hormonkonzentrationen wurden folgende Berechnungen vorgenommen:

Arterio-lebervenöse Differenz (AVD):

Arterielle (A) minus lebervenöse (V) Konzentration:

$$A - V \text{ (}\mu\text{Mol/100ml bzw. Vol\% bzw. } \mu\text{E/ml)}$$

Prozentuale Extraktion (% E):

Sie bezeichnet den Quotienten aus der arterio-lebervenösen Differenz $\times 100$ und der arteriellen Konzentration:

$$\frac{AVD \times 100}{A}$$

Die prozentuale Extraktion drückt aus, wieviel Prozent des arteriellen Angebotes durch die Leber aufgenommen werden.

Utilisation (Ut) bzw. Produktion (Pr):

Die Utilisation bzw. Produktion wird aus dem Produkt der arterio-lebervenösen bzw. venös-arteriellen Differenzen (z. B. $\mu\text{Mol/100ml}$) und der Leberdurchblutung (DB) (ml pro 100 g Gewebe und Minute) dividiert durch 100 berechnet:

$$\frac{AVD \times DB}{100}$$

Zur Berechnung fanden nur jene arterio-lebervenösen Substratdifferenzen Verwendung, die in den Zeitraum einer Durchblutung fielen.

Aus den ermittelten Werten wurden das arithmetische Mittel ($\bar{x}$) sowie die Standardabweichung vom Mittelwert (SEM) berechnet. Die Unterschiede zwischen zwei Vergleichskollektiven wurden durch eine Signifikanzberechnung der Mittelwerte gesichert, wobei der Student-t-Test für verbundene oder unverbundene Stichproben Anwendung fand. Ab einem $p < 0,05$ wurden statistisch gesicherte Differenzen angenommen. Die Prüfung, ob zwei Parameter in einer linearen Proportionalität zueinander stehen, haben wir nach der Formel

$$r = \frac{\sum xy - N \cdot \bar{x} \cdot \bar{y}}{\sqrt{(\sum x^2 - N\bar{x}^2) \cdot (\sum y^2 - N\bar{y}^2)}}$$

vorgenommen. Ab einem $r = 0,7$ wurde bei einem $p < 0,05$ ein Zusammenhang zwischen beiden Größen angenommen (52).

III. Ergebnisse

1. Leberdurchblutung (s. Tab. 2 u. Abb. 3)

In der Basalperiode errechnet sich bei beiden Gruppen eine identische Leberdurchblutung. Der Mittelwert des Kontrollkollektivs liegt bei $78,1 \pm 3,3 \text{ ml/100g} \times \text{min}$, der der behandelten Probanden bei $78,7 \pm 3,6 \text{ ml/100g} \times \text{min}$. Unter der Infusion von Laktat wird eine Zunahme des Normalwertes auf $107,0 \pm 3,0 \text{ ml/100g} \times \text{min}$ ($p < 0,0025$) registriert, während sich die Durchblutung unter dem Einfluß von Phenformin mit $78,7 \pm 3,2 \text{ ml/100g} \times \text{min}$ nicht verändert.

2. Arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der Substrate Glukose, Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin.

a) Glukose (Tab. 2 u. Abb. 3)

Bei gleichen arteriellen Blutzuckerspiegeln sind die arterio-lebervenöse Differenz der Glukose sowie die Glukoseproduktion bereits basal unter Biguaniden verringert ($p < 0,05$). Aus den Konzentrationen in der Arterie von $453,0 \pm 20,3 \mu\text{Mol/100ml}$ der Kontrollen im Vergleich zu $474,2 \pm 12,8 \mu\text{Mol/100ml}$ des Phenforminkollektivs errechnen sich entsprechende Differenzen zur Lebervene von $54,9 \pm 6,9 \mu\text{Mol/100ml}$ und $28,5 \pm 5,2 \mu\text{Mol/100ml}$, was unter Berücksichtigung der Durchblutung zur Produktion von $42,1 \pm 4,6 \mu\text{Mol/100g} \times \text{min}$ bei der unbehandelten Gruppe und nur $22,5 \pm 4,2 \mu\text{Mol/100g} \times \text{min}$ unter Biguaniden führt.

Die arteriellen Blutzuckerspiegel verändern sich bei beiden Kollektiven mit $452,4 \pm 18,2 \mu\text{Mol/100ml}$ und $476,2 \pm 12,4 \mu\text{Mol/100ml}$ unter der Infusion von Laktat nicht, während

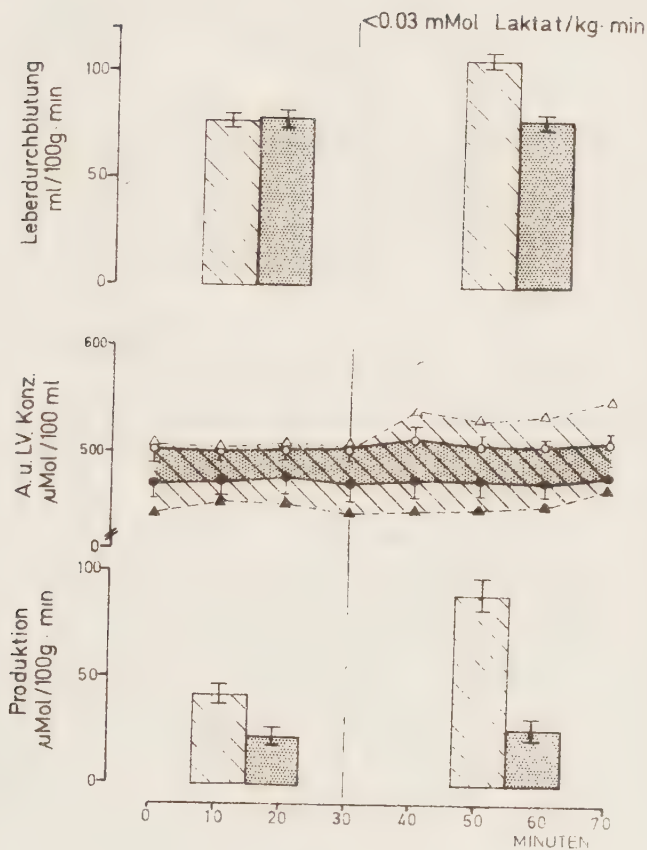


Abb. 3

Verhalten der Leberdurchblutung vor und während der Infusion von Na-Laktat bei den Kontrollen und unter Phenformin.

Im mittleren Teil der Abbildung ist der Verlauf der arteriellen (A) und lebervenösen (LV) Glukosekonzentrationen aufgezeichnet. Symbole s. Abb. 4

Im unteren Abschnitt ist die Veränderung der Glukoseproduktion vor und nach Laktatzufuhr aufgetragen. Kontrollen, Phenformin.

1. Versuchsaufbau: Je Versuchsteilnehmer (LE) werden arterielle (A) und venöse (V) Konzentrationen, arterio-venöse Differenzen (AVD), sowie Produktionen (PROD) von Glukose kartiert, vor (0 - 30 Min.) und während einer (40 - 70 Min.) Infusion von Laktat.

	A	V	AVD	PROD	DB
vor	453.0 ± 20.3	508.0 ± 20.7	-54.9 ± 6.9	-42.1 ± 4.6	78.1 ± 3.3
	474.2 ± 12.8	502.7 ± 9.3	-28.5 ± 8.2 ^Y	-22.5 ± 4.2 ^Y	78.7 ± 3.6
Glukose					
	452.4 ± 18.2	538.5 ± 19.1 ^Z	-84.2 ± 7.4 ^Z	-89.8 ± 7.5 ^Z	107.0 ± 3.0 ^Z
Laktat	476.2 ± 12.4	510.4 ± 8.5	-34.2 ± 5.3 ^Y	-27.1 ± 4.4 ^Y	78.7 ± 3.2 ^Y
vor	58.4 ± 8.0	50.4 ± 8.1	18.0 ± 1.9	14.2 ± 1.8	29.2 ± 5.1
	100.2 ± 23.0	75.3 ± 21.7	24.9 ± 5.6	26.1 ± 5.1	26.7 ± 4.8
Laktat	188.1 ± 18.8 ^Z	112.9 ± 14.0 ^Z	75.2 ± 8.3 ^Z	80.7 ± 9.0 ^Z	40.7 ± 3.2
	243.2 ± 26.8 ^{YZ}	190.9 ± 26.8 ^{YZ}	52.3 ± 11.4 ^Z	42.3 ± 10.3 ^{YZ}	24.0 ± 5.5 ^Y
					PROZ.LXTE.

Diese Mittelwerte ergeben sich aus den, in den Tabellen 10 - 13 aufgeführten Einzelwerten (Anhang).

N = Vergleichskollektiv
 P = mit Phenformin behandelte Gruppe
 Erklärung der Signifikanzsymbole Y und Z s. Tabelle 4

die arterio-lebervenöse Differenz bei den Kontrollen auf $94,2 \pm 7,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ ansteigt, beim Phenforminkollektiv dagegen mit $34,2 \pm 5,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ kaum eine Änderung aufweist.

In diesem Sinne verhält sich auch die hepatische Glukoseproduktion. Bei den unbehandelten Probanden erhöht sie sich auf $89,8 \pm 7,5 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ ($p < 0,0005$), unter dem Einfluß des Biguanids entspricht sie jedoch mit einem Wert von $27,1 \pm 4,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ der Glukoseausschüttung der Basalperiode.

b) Laktat (Tab. 2, Abb. 4)

Nach der Vorbehandlung mit Phenformin wird eine Erhöhung des arteriellen Laktatspiegels auf $100,2 \pm 23,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ beobachtet, die im Vergleich zur arteriellen Konzentration von $68,4 \pm 8,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ des großen Kontrollkollektivs jedoch nicht signifikant ist. Entsprechend verhält sich die arterio-lebervenöse Differenz, die $24,9 \pm 5,6 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ gegenüber dem Kontrollwert von $18,0 \pm 1,9 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ beträgt. Damit errechnet sich eine prozentuale Ausschöpfung dieses Substrates von $26,7 \pm 4,8\%$, die hinsichtlich der Norm von $29,2 \pm 5,1\%$ keine Abweichung zeigt. Ebenso ist die Milchsäureaufnahme durch das Splanchnikusgebiet mit $20,1 \pm 5,1 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ im Vergleich zu $14,2 \pm 1,8 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ nicht signifikant verändert. Die Laktatinfusion führt zu einer Steigerung der arteriellen Konzentrationen bei den Behandelten auf $243,2 \pm 26,8 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, bei den Kontrollen auf $188,1 \pm 18,8 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$. Die dabei beobachteten Differenzen zur Lebervene betragen unter Biguaniden $52,9 \pm 11,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ und $75,2 \pm 83 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ bei den Kontrollen; die entsprechenden prozentualen Extraktionen von $24,0 \pm 5,5\%$ und $40,7 \pm 3,2\%$ signalisieren eine Veränderung der hepatischen Laktatutilisation. Unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Durchblutungsverhältnisses beider Gruppen errechnet sich für das Normalkollektiv eine ca. sechsfache Zunahme der Laktatutilisation auf $80,7 \pm 9,0 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ ($p < 0,005$), während nach der Vorbehandlung mit Phenformin nur eine Verdoppelung auf $42,3 \pm 10,3 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ registriert wird ($p < 0,05$).

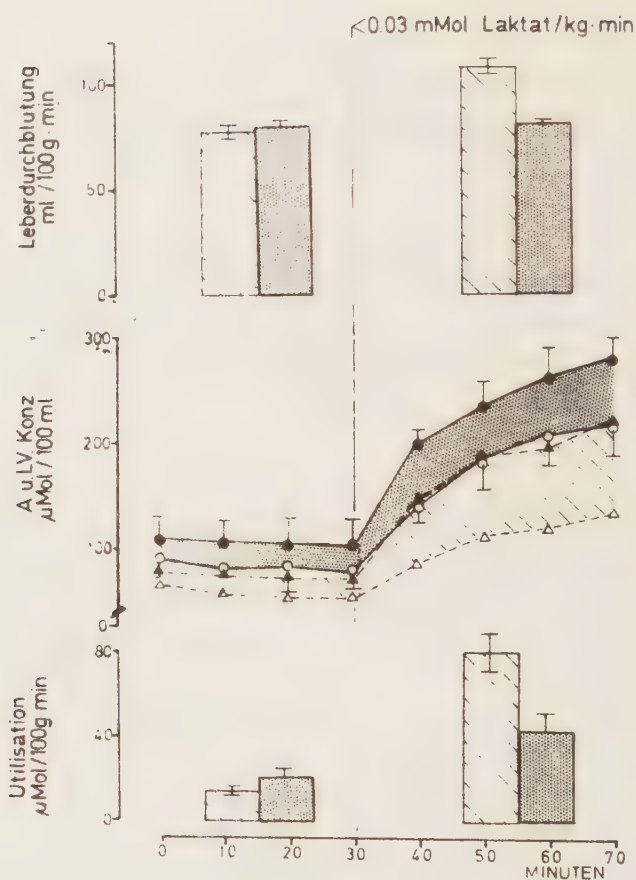


Abb. 4

Arterielle und lebervenöse Laktatkonzentrationen vor und während der Laktatinfusion sowie die unter Berücksichtigung der Leberdurchblutung errechnete Utilisation dieses Substrates.

NB: Die Säulen beziehen sich auf den Zeitraum 10 - 20 min und 50 - 60 min und sind nur wegen der besseren Übersicht nebeneinandergestellt.



c) Pyruvat (Tab. 3 u. Abb. 5)

Die arteriellen Pyruvatkonzentrationen, die arterio-lebervenen Differenzen sowie die prozentuale Extraktion und die Utilisation zeigen in der Basalperiode keine Unterschiede zwischen den beiden Kollektiven. Bei den Kontrollen betragen die arteriellen Spiegel $5,4 \pm 0,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, die arterio-lebervenen Differenzen $1,0 \pm 0,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, die prozentuale Extraktion $19,7 \pm 4,2\%$ und die Aufnahme durch das Splanchnikusgebiet $0,8 \pm 0,2 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$. Bei den behandelten Probanden werden mittlere arterielle Pyruvatkonzentrationen von $6,3 \pm 1,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, Differenzen zur Lebervene von $1,7 \pm 0,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ sowie eine prozentuale Ausschöpfung von $27,1 \pm 7,7\%$ und eine Pyruvatutilisation von $1,3 \pm 0,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ gemessen.

Während der intravenösen Zufuhr von Laktat findet sich im Normalkollektiv lediglich eine geringfügige Erhöhung des arteriellen Pyruvatgehaltes auf $8,2 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100 \text{ ml}$, wobei sich aber die arterio-lebervenen Differenz mit $1,2 \pm 0,7 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, die prozentuale Extraktion mit $16,1 \pm 13,6\%$ sowie die hepatische Aufnahme mit $1,3 \pm 0,8 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ nicht verändern. Durch die Phenforminbehandlung jedoch kommt es bei einer arteriellen Konzentration von $11,0 \pm 1,5 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ zu einer Umkehr des Substratgradienten, wobei die Konzentration in der Vene über die in der Arterie ansteigt. Aus der arterio-lebervenen Differenz von $-1,4 \pm 1,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ errechnet sich eine Pyruvatabgabe in das lebervenen Blut in Höhe von $-1,0 \pm 0,8 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$.

d) Alanin (Tab. 3, Abb. 6)

Im Gegensatz zu den Substraten Laktat und Pyruvat ist bereits in der Basalperiode der Gehalt von Alanin im arteriellen Blut mit $36,9 \pm 4,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ gegenüber einem Kontrollwert von $23,6 \pm 2,6 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ erhöht. Dagegen liegt die arterio-lebervenen Differenz mit $6,2 \pm 0,7 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ im Normalbereich von $6,6 \pm 1,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$. Auch die hepatische Alaninaufnahme von $4,9 \pm 0,6 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ bewegt sich im Rahmen der Streuung des entsprechenden Vergleichswertes von $5,3 \pm 1,2 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$. Das beruht darauf, daß die prozentuale Ausschöpfung dieses Substrates aus dem Blut mit

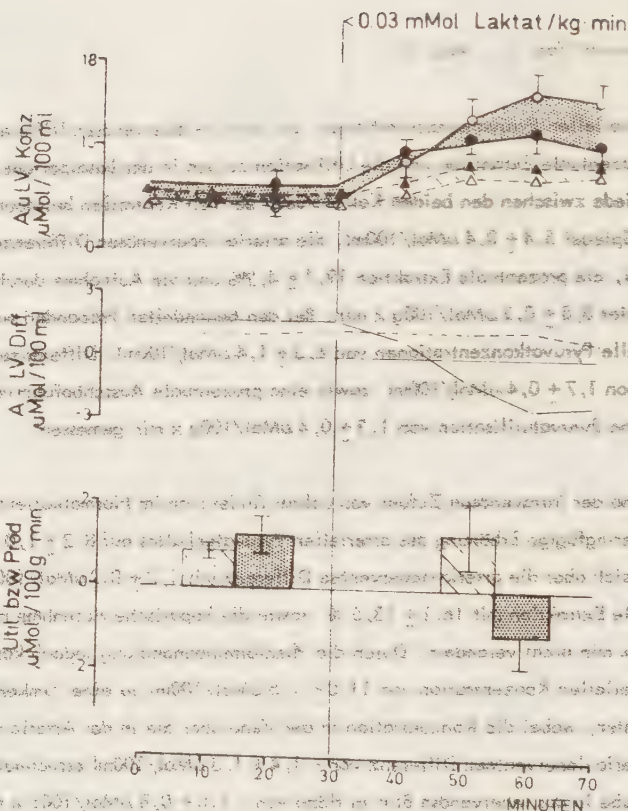


Abb. 5 (b) Arterielle und Leberv. Pyruvatkonz.

Abb. 5

Arterielle und Leberv. Pyruvatkonz., die Veränderung der arterio-leberv. Differenz sowie Utilisation bzw. Produktion von Pyruvat.

Symbole s. Abb. 4

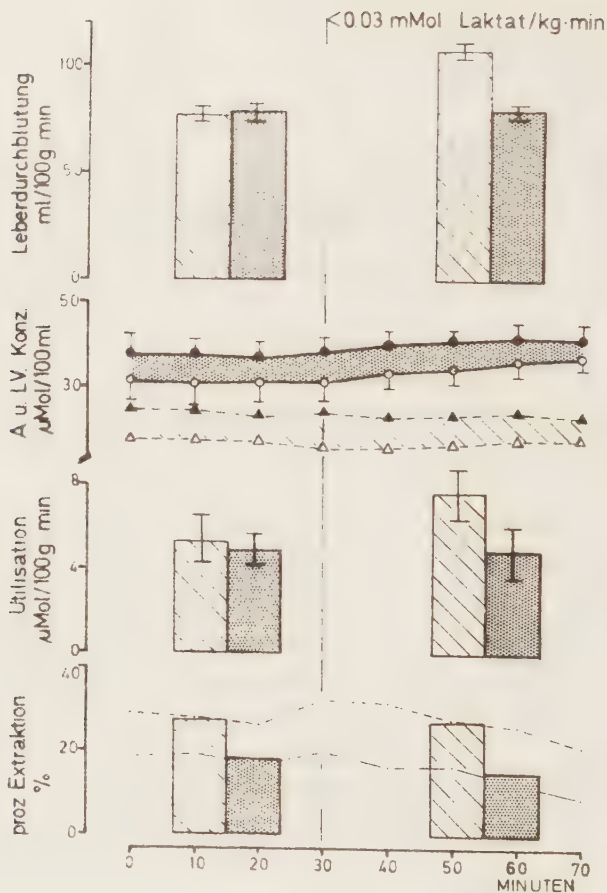


Abb. 6

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Alanin, die unter Berücksichtigung der Leberdurchblutung berechnete Utilisation sowie die prozentuale Extraktion dieses Substrates.

Die Unterschiede zwischen den Kontrollen und der behandelten Gruppe sind signifikant. Symbole s. Abb. 4

$18,7 \pm 3,0\%$ gegenüber den Probanden ohne Biguanidmedikation, die eine Extraktion von $27,2 \pm 3,0\%$ aufweisen, deutlich herabgesetzt ($p < 0,025$) ist.

Die Infusion von Milchsäure verändert bei dem Kontrollkollektiv weder die arterielle Alaninkonzentration in Höhe von $24,0 \pm 2,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ noch die arterio-lebervenenöse Differenz, die $6,9 \pm 1,9 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ beträgt. Ebenso bleiben die prozentuale Extraktion mit $26,9 \pm 5,8\%$ und die hepatische Alaninaufnahme mit $7,7 \pm 2,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ unbeeinflusst. Die Wirkung der Biguanide führt unter Laktatangebot zu keiner weiteren Erhöhung des Alaningehaltes in der Arterie ($41,5 \pm 3,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$) sowie zu keiner Änderung der arterio-lebervenenösen Differenz ($6,1 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$) und der Utilisation ($4,9 \pm 0,9 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$). Die prozentuale Ausschöpfung ($13,8 \pm 1,7\%$) bleibt gegenüber der Basalperiode unverändert und zeigt im Vergleich zu den Kontrollen einen signifikanten Unterschied.

e) Glycerin (Tab. 4)

Bereits in der Nullperiode ist der arterielle Spiegel dieses Substrates bei der Phenformingruppe mit $13,3 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ gegenüber $9,2 \pm 0,8 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ bei den unbehandelten Versuchspersonen erhöht ($p < 0,01$). Die Mittelwerte der arterio-lebervenenösen Differenz in Höhe von $7,5 \pm 1,1 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ zeigen im Vergleich zu $5,0 \pm 0,7 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ der Kontrollen nur die Tendenz eines Anstiegs. Ebenso verhalten sich die Werte der hepatischen Glycerinaufnahme, die bei dem Biguanidkollektiv $5,8 \pm 0,8 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ und bei den Kontrollen $4,8 \pm 0,7 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ betragen. Die prozentuale Extraktion dieses Substrates mit $63,4 \pm 3,1\%$ bei der unbehandelten Gruppe ist gegenüber $55,1 \pm 4,1\%$ der Behandelten unverändert. In der Laktatperiode verändern sich bei der Vergleichsgruppe die arteriellen Glycerinspiegel mit $10,9 \pm 1,1 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ und die arterio-lebervenenöse Differenz von $7,5 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ nicht, während die Utilisation mit $8,2 \pm 0,9 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ bei einer unveränderten prozentualen Extraktion von $68,5 \pm 3,7\%$ signifikant ansteigt.

Bei den Phenformin-Behandelten bleiben unter Laktat die arterielle Glycerinkonzen-

Arterielle (A) und Lebervenöse (V) Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen (AVL), Utilisationen (UTIL), sowie Prozentuale Extraktionen (PROZ. EXTR.) von Glycerin, vor (0 - 30 Min.) und während (40 - 70 Min.) einer Infusion von Laktat

	A	V	AVL	UTIL	PROZ. EXTR.
Glycerin					
	N (n=5)	9.2 ± 0.8	3.3 ± 0.3	5.9 ± 0.7	4.8 ± 0.7
	P	15.3 ± 1.0 ^Y	5.8 ± 0.5 ^Y	7.5 ± 1.1	63.4 ± 3.1
	(n=5)			5.6 ± 0.8	50.1 ± 4.1
Laktat					
	N (n=5)	10.9 ± 1.1	3.4 ± 0.4	7.5 ± 1.0	5.2 ± 0.5 ^Y
	P	11.9 ± 0.3	5.8 ± 0.2	6.1 ± 0.4	68.8 ± 3.0
	(n=5)			4.8 ± 0.3 ^Y	51.6 ± 2.1

Die Mittelwerte ergeben sich aus den, in den Tabellen 18 und 19 aufgeführten Einzelwerten. (Anhang).

N = Vergleichskollektiv

P = mit Phenformin behandelte Gruppe

Signifikanzsymbole Z: Signifikanz Laktat-Infusion gegen Null-Periode

Y: Signifikanz der mit Phenformin vorbehandelten Probanden gegen das Vergleichskollektiv.

tration in Höhe von $11,9 \pm 0,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ sowie die Differenz zur Lebervene mit $6,1 \pm 0,4 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ erhalten und damit im Bereich der Norm. Die prozentuale Extraktion von $51,6 \pm 2,1\%$ ändert sich nicht wesentlich gegenüber der Basalperiode und die hepatische Glyzerinutilisation beträgt mit $4,8 \pm 0,3 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ nur mehr die Hälfte der bei den Kontrollen beobachteten Glyzerinaufnahme ($p < 0,05$).

3. Hepatische Glukoneogenese und Glykogenolyse aus der Aufnahme der Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glyzerin stöchiometrisch kalkuliert (s. Tab. 5 u. Abb. 7).

Unter der Annahme, daß die Gesamtmenge der glukoneogenetischen Substrate in der Leber vollständig zu Glukose umgebaut wird, kann man in der Basalperiode für beide Kollektive gleichgroße Glukoneogeneseraten berechnen. Sie betragen $13,5 \pm 2,5 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ bei der Kontrollgruppe und $16,0 \pm 2,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ unter Biguanideinfluß. Der Anteil der Glukoseproduktion, der nicht durch die Substrataufnahme gedeckt ist, ist dagegen bei den behandelten Probanden mit $6,4 \pm 2,7 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ gegenüber $20,1 \pm 3,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ bei den Kontrollen deutlich verringert ($p < 0,01$). Unter dem erhöhten Laktatangebot kommt es zu einer Steigerung der Aufnahme der glukoneogenetischen Substrate, die mit $50,9 \pm 5,2 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ annähernd einer Vervierfachung entspricht, während bei der Phenformingruppe eine Erhöhung auf $25,5 \pm 5,8 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ errechnet wird. Der glykogenolytische Anteil hingegen zeigt sowohl bei dem Nullkollektiv mit einer Höhe von $32,8 \pm 8,3 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ als auch unter dem Einfluß der Biguanidmedikation mit Werten von $1,6 \pm 4,2 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ im Vergleich zur Basalperiode keine statistisch gesicherten Veränderungen. Jedoch ist in beiden Untersuchungsphasen die signifikant verringerte Glykogenolyse der behandelten Gruppe gegenüber den Kontrollen augenscheinlich.

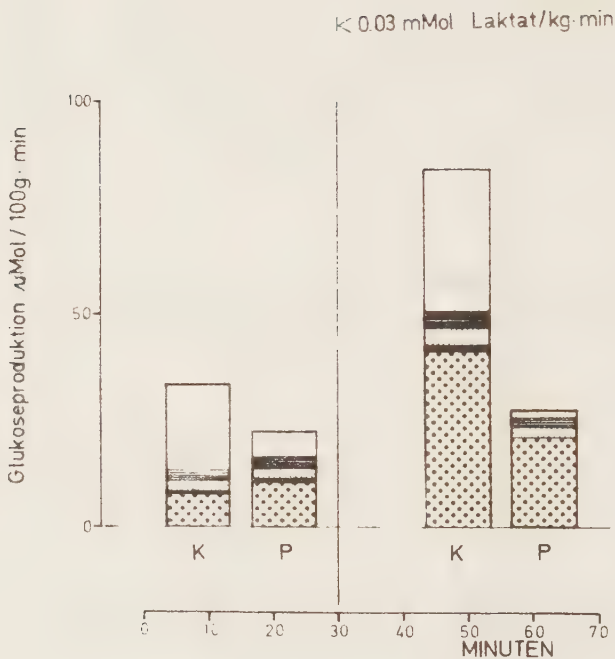


Abb. 7

Hepatische Glukoseproduktion: Aus der Aufnahme der Präkursoren Laktat , Pyruvat , Alanin  und Glycerin  kalkulierter Anteil der Glukoneogenese sowie der Glykogenolyse während der Basal- und Laktatperiode.

K = Kontrollen, P = Phenformin

T a b e l l e : Hepatische Glukoseproduktion, aus der Aufnahme der Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin stöchiometrisch kalkulierte Glukoneogenese und Glykogenolyse vor (0 - 30 Min.) und während (40 - 70 Min.) einer Infusion von Laktat.

		Glukose- produktion	Glukoneogenese	Glykogenolyse
vor	N (n= 5)	33.6 ± 3.0	13.5 ± 2.5	20.1 ± 3.4
	P (n= 5)	22.5 ± 4.9 ^Y	16.0 ± 2.4	6.4 ± 2.7 ^Y
Laktat	N (n= 5)	83.6 ± 8.5 ^Z	50.9 ± 5.2 ^Z	32.8 ± 8.3
	P (n= 5)	27.1 ± 5.6 ^Y	25.5 ± 5.8 ^{YZ}	1.6 ± 4.2 ^Y

N = Vergleichskollektiv

P = mit Phenformin behandelte Gruppe

Signifikanzsymbole s. Tabelle 4

4. Arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen, Produktion bzw. Utilisation sowie prozentuale Extraktion der freien Fettsäuren sowie von β -Hydroxybutyrat und Azetazetat.

a) Freie Fettsäuren (Tab. 6)

In der "Nullphase" unserer Untersuchungen sind die arteriellen Fettsäurekonzentrationen sowie die arterio-lebervenenösen Differenzen bei beiden Kollektiven identisch. Mit $68,2 \pm 5,1 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ liegt der arterielle Spiegel der freien Fettsäuren bei der mit Biguanid behandelten Gruppe genau im Bereich der Norm von $68,5 \pm 5,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$. Die arterio-lebervenöse Differenz beträgt dabei $15,9 \pm 3,5 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ und unterscheidet sich somit nicht von dem Kontrollkollektiv, bei dem sich eine Extraktion von $16,7 \pm 3,9 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ errechnet.

Gemäß dem unauffälligen arteriellen Gehalt und der unveränderten hepatischen Extraktion findet sich auch die prozentuale Ausschöpfung dieses Substrates bei den Behandelten mit $22,6 \pm 4,1\%$ im Bereich der des Vergleichswertes von $21,5 \pm 3,5\%$. Auch die Utilisation der freien Fettsäuren weist mit $12,1 \pm 2,3 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ keinen Unterschied im Verhältnis zur Norm von $13,4 \pm 3,7 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ auf.

Unter der Intusion von Laktat liegt die beim Phenforminkollektiv gemessene arterielle Fettsäurekonzentration mit $56,2 \pm 2,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ nicht statistisch signifikant unter dem Normalwert von $80,2 \pm 9,1 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$. Dabei ist die arterio-lebervenöse Differenz dieses Substrates mit $11,0 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ im Verhältnis zu $16,3 \pm 3,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ leicht vermindert, die prozentuale Extraktion von $20,5 \pm 1,4\%$ im Bereich des Kontrollwertes von $21,1 \pm 2,7\%$. Durch den fehlenden Anstieg der Leberdurchblutung bei den Behandelten ist die Utilisation der freien Fettsäuren mit $8,6 \pm 5,6 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ signifikant gegenüber dem Normalkollektiv mit $17,3 \pm 3,3 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ vermindert ($p < 0,025$).

T a b e l l e 6

Arterielle (A) und Lebervenöse (v) Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen (AVD), Produktionen bzw. Utilisationen und prozentuale Extraktionen der freien Fettsäuren (FFS) und von β -Hydroxybutyrat (β -Hob) vor (0 - 30 Min.) und während (40 - 70 Min.) einer Infusion von Laktat.

		A	V	AVD	PROL/UTIL	PROZ.EXTR.
FFS	N	68.5 $\pm$ 5.2	51.8 $\pm$ 3.5	16.7 $\pm$ 3.9	13.4 $\pm$ 3.7	21.5 $\pm$ 3.5
	(n= 8)					
	P	68.2 $\pm$ 5.1	52.3 $\pm$ 3.0	15.9 $\pm$ 3.5	12.1 $\pm$ 2.3	22.6 $\pm$ 4.1
	(n= 5)					
Laktat	N	80.2 $\pm$ 9.1	64.0 $\pm$ 6.4	16.3 $\pm$ 3.2	17.3 $\pm$ 3.3 ^Z	21.1 $\pm$ 2.7
	(n= 8)					
	P	56.2 $\pm$ 2.0	45.2 $\pm$ 1.4	11.0 $\pm$ 1.0	8.6 $\pm$ 0.5 ^Y	20.5 $\pm$ 1.4
	(n= 5)					
β -Hob	N	30.8 $\pm$ 4.6	61.3 $\pm$ 11.3	-25.5 $\pm$ 7.9	-18.5 $\pm$ 5.4	-
	(n= 6)					
	P	41.9 $\pm$ 11.6	62.2 $\pm$ 13.7	-20.3 $\pm$ 4.2	-16.5 $\pm$ 3.4	-
	(n= 5)					
Laktat	N	38.1 $\pm$ 5.9	48.0 $\pm$ 10.3	- 9.9 $\pm$ 5.0 ^Z	-10.2 $\pm$ 5.1 ^Z	-
	(n= 6)					
	P	36.0 $\pm$ 12.2	45.7 $\pm$ 12.4	- 9.7 $\pm$ 1.3 ^Z	- 7.7 $\pm$ 1.0 ^Z	-
	(n= 5)					

Die Mittelwerte ergeben sich aus den, in den Tabellen 20 - 23 aufgeführten Einzelwerten (Anhang).

N = Vergleichskollektiv

P = mit Phentemil. behandelte Gruppe

Signifikanzsymbole s. Tabelle 4

b) β -Hydroxybutyrat (Tab. 6)

Der arterielle Spiegel des β -Hydroxybutyrats bewegt sich unter der Wirkung des Medikaments mit $41,9 \pm 11,6 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ im oberen Bereich des Normalwertes von $35,8 \pm 4,6 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, während die arterio-lebervenöse Differenz mit $20,3 \pm 4,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ leicht unter dem Wert von $25,5 \pm 7,9 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ liegt, der bei der unbehandelten Gruppe gemessen wurde. Daraus errechnet sich für die mit Phenformin vorbehandelten Probanden eine hepatische β -Hydroxybutyrat-Produktion von $16,5 \pm 3,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ im Vergleich zu $18,5 \pm 5,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$.

Durch die intravenöse Zufuhr von Laktat verändern sich die arteriellen Konzentrationen bei beiden Kollektiven gegenüber der Basalperiode nicht (Phenformin: $36,0 \pm 12,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, Kontrolle $38,1 \pm 5,9 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$); die arterio-lebervenen Differenzen fallen bei den Behandelten auf $9,7 \pm 1,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$, bei den Kontrollen auf $9,9 \pm 5,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ ab. Die Produktion von β -Hydroxybutyrat durch das Splanchnikusgebiet entspricht mit $7,7 \pm 1,0 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ der Norm von $10,2 \pm 5,1 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$. Auch hier wird bei beiden Kollektiven im Vergleich zur Nullphase des Versuchs eine signifikante Abnahme der hepatischen β -Hydroxybutyratproduktion beobachtet.

c) Azetazetat (Tab. 7)

Mit $14,1 \pm 2,5 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ liegt die arterielle Konzentration der Behandelten in der Basalperiode deutlich unter dem Vergleichswert von $22,7 \pm 3,8 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$. Ebenso ist die arterio-lebervenöse Differenz mit $8,7 \pm 2,1 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ im Verhältnis zu $18,2 \pm 3,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ signifikant vermindert. Infolge der unveränderten Leberdurchblutung besteht bei den mit Biguanid behandelten Probanden eine statistisch gesicherte Abnahme der hepatischen Azetazetatproduktion auf $7,0 \pm 1,8 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ gegenüber der Norm von $13,7 \pm 2,0 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ ($p < 0,025$).

In der Laktatperiode beträgt die arterielle Konzentration dieses Substrates $10,4 \pm 3,0 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ und liegt damit deutlich unter dem Wert des Kontrollkollektivs mit $22,3$

T a b e l l e 7

Ärzteneile (A) und Pharmazeuten (P) Konzentrationen, arteriell-venöse Differenzen (Av.) sowie Produktionen von Azetazetat (AAZ), vor (o - 30 Min.) und während (i - 30 Min.) einer Infusion von Laktat.

	Laktat		AAZ		Prod.	
vor	L.	22.7 ± 3.0	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-13.7 ± 3.0	-13.7 ± 3.0
	P	14.1 ± 2.6	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-8.0 ± 2.2	-7.0 ± 1.8
Laktat	N	22.2 ± 3.4	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-14.7 ± 3.3	-15.5 ± 3.4
	P	19.0 ± 2.8	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	-7.5 ± 1.9	-6.0 ± 1.6

Die Mittelwerte ergeben sich aus den, in den Tabellen 24 und 25 aufgeführten Einzelwerten (Anhang).

N = Vergleichskollektiv

P = mit Phenformin benannte Gruppe

Signifikanzsymbole s. Tabelle 4

Arterienlinie (A), Lebervene (V) und Arterio-Lebervenöse Differenzen (AVD) der Sonstigkeit-Farndrucke (mm Hg), sowie arterielle und lebervenöse Differenzen, Arterio-Lebervenöse Differenzen und Produktionen von Kohlendioxyd (Vol%) bei mit Pnifermin vorbehandelten Fretarden (F), sowie bei einer Versuchsgruppe (N)

$\pm 4,2 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$. Die arterio-lebervenöse Differenz in Höhe von $7,5 \pm 1,9 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$ unterscheidet sich signifikant vom Wert der Unbehandelten ($14,7 \pm 3,3 \mu\text{Mol}/100\text{ml}$). Dementsprechend wird mit $5,0 \pm 1,6 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ eine signifikante Verringerung der Produktion dieses Substrates im Vergleich zur Norm von $15,5 \pm 3,4 \mu\text{Mol}/100\text{g} \times \text{min}$ beobachtet ($p < 0,025$).

5. Arterielle Werte und arterio-lebervenöse Differenzen der Sauerstoffpartialdrücke sowie arterielle Konzentrationen, arterio-lebervenöse Differenzen und Produktion von Kohlendioxyd.

a) Sauerstoff (Tab. 8)

Der O_2 -Partialdruck, der im arteriellen Blut der behandelten Probanden gemessen wurde, bewegt sich mit $86,6 \pm 5,1 \text{ mm Hg}$ im Streuungsbereich der Norm, die $73,1 \pm 3,0 \text{ mm Hg}$ beträgt. Dabei liegt jedoch die arterio-lebervenöse Differenz mit $45,7 \pm 4,0 \text{ mm Hg}$ statistisch signifikant unter dem entsprechenden Wert der Kontrollgruppe ($51,9 \pm 2,1 \text{ mm Hg}$).

b) Kohlendioxyd (Tab. 8)

Mit $44,5 \pm 1,9 \text{ Vol\%}$ entspricht die arterielle CO_2 Konzentration dem Kontrollbefund von $46,7 \pm 1,8 \text{ Vol\%}$. Die arterio-lebervenöse Differenz unterscheidet sich mit $5,4 \pm 0,9 \text{ Vol\%}$ nicht von dem Normalwert, der $5,4 \pm 0,6 \text{ Vol\%}$ beträgt. Eine Tendenz zur Abnahme zeigt sich bei der hepatischen CO_2 -Produktion, die sich mit $2,7 \pm 0,7 \text{ Vol\%}$ unter einem Vergleichsbefund von $4,3 \pm 0,5$ bewegt.

6. Arterielle und Lebervenöse Redox-Quotienten der Systeme Laktat/Pyruvat (Lak/Pyr) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat (β -Hob/Azaz).

a) Laktat/Pyruvatsystem (Tab. 9, Abb. 8)

Bei den mit Biguanid vorbehandelten Probanden errechnet sich in der Basalperiode ein arterieller Lak/Pyr-Quotient von $16,5 \pm 2,1$, der im oberen Bereich der Norm von $13,0 \pm 1,5$ liegt. Der lebervenöse Redoxquotient des Laktat/Pyruvatsystems zeigt mit $16,9 \pm 2,6$ gegenüber dem Kontrollwert von $11,7 \pm 1,6$ ebenfalls keine signifikante Verschiebung. Der relativ große Unterschied beruht lediglich auf einer extrem verminderten lebervenösen Laktatkonzentration eines Probanden. Ein größeres Kollektiv gesunder unbehandelter Probanden weist unter den gleichen Bedingungen ($n = 37$) lebervenöse Lak/Pyr-Quotienten auf, die mit denen der Phenformingruppe identisch sind ($14,0 \pm 1,3$).

Unter der Infusion von Laktat steigen die arteriellen Lak/Pyr-Quotienten beider Gruppen signifikant an. Mit $22,9 \pm 2,5$ entspricht der Wert der Biguanidgruppe jedoch dem Wert der Kontrollen von $26,3 \pm 5,4$. In der Lebervene dagegen erhöht sich mit $16,0 \pm 8,0$ nur der Quotient der unbehandelten Probanden signifikant, während der Befund unter Biguanid mit $15,7 \pm 1,4$ hinsichtlich der Basalperiode unverändert bleibt.

b) β -Hydroxybutyrat/Azetazetatsystem (Tab. 9, Abb. 8)

Mit $2,9 \pm 0,6$ befindet sich der arterielle Redoxquotient β -Hob/Azaz der Behandelten signifikant über dem Vergleichswert der Kontrollen von $1,8 \pm 0,3$. Auch im lebervenösen Blut ist nach Vorbehandlung mit Phenformin eine statistisch gesicherte Erhöhung dieses Substratquotienten mit $2,8 \pm 0,3$ gegenüber der Norm von $1,6 \pm 0,2$ zu beobachten.

Nach intravenöser Zufuhr von Laktat kommt es bei der Biguanidgruppe zu einer weiteren Steigerung des arteriellen β -Hob/Azaz-Quotienten auf $4,3 \pm 1,5$. Damit ver-

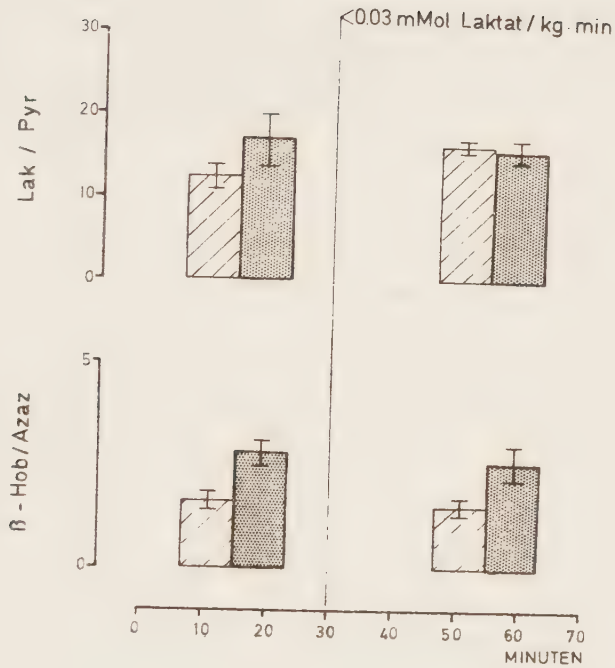


Abb. 8

Laktat:Pyruvat-Quotient (Lak/Pyr) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat-Quotient (β -Hob-Azaz) im lebervenösen Blut bei Unbehandelten  und mit Phenformin vorbehandelten  Probanden vor und während der Infusion von Laktat.

NB: Die Säulen beziehen sich auf den Zeitraum zwischen 10 - 20 Minuten und 50 - 60 Minuten und sind nur wegen der besseren Übersicht nebeneinandergestellt. Die Unterschiede des β -Hob/Azaz-Quotienten zwischen den Kontrollen und der behandelten Gruppe sind signifikant ($p < 0,05$).

Tabell 9: Anterielie und leberveröse Fedox-Quotienten der Systeme Laktat/Pyruvat (Lak/Pyr) und β -Hydroxybutyrat/Azetazetat (β -Hbb/AzA2) vor (o - 30 Min.) und während Infusion von Laktat. Les mit Phenformin vorbehandelten Probanden (N), sowie ein einzelner Vergleichskollektiv (N)

	A	V
vor	N (n= 8)	13.0 $\pm$ 1.0
	P (n= 8)	16.5 $\pm$ 2.1
Laktat	N (n= 8)	26.3 $\pm$ 5.4 ^d
	P (n= 8)	22.9 $\pm$ 2.5 ^Z
vor	N (n= 6)	18.0 $\pm$ 8.0 ^c
	P (n= 5)	13.7 $\pm$ 1.4
B-Hbb/AzA2	N (n= 6)	1.8 $\pm$ 0.3
	P (n= 5)	2.9 $\pm$ 0.6 ^Y
Laktat	N (n= 6)	1.5 $\pm$ 0.2
	P (n= 5)	4.3 $\pm$ 1.5 ^{YZ}

B-Hbb/AzA2

größert sich der Abstand zum Wert der Kontrollen ($1,9 \pm 0,2$), der gegenüber der Basalperiode unverändert bleibt. Im lebervenösen Blut bleiben die Quotienten der Behandelten mit $2,6 \pm 0,4$ und der Unbehandelten mit $1,5 \pm 0,2$ gegenüber der Basalperiode unverändert. Wie in der Basalperiode zeigt sich unter Laktat der gleiche Unterschied zwischen beiden Kollektiven.

IV. Diskussion

1. Basalperiode

Gegenüber dem Vergleichskollektiv wird in der Basalperiode bei den behandelten Probanden eine signifikant erniedrigte arterio-lebervenöse Differenz der Sauerstoffpartialdrucke beobachtet. Damit kann bei gleicher Leberdurchblutung angenommen werden, daß der Sauerstoffbedarf der Leberzellen durch den Einfluß des Biguanids herabgesetzt ist. Dieser Befund ist wohl mit der Hemmung der Atmungskette zu erklären, wie sie in zahlreichen in vitro- und in vivo-Untersuchungen nachgewiesen worden ist (28, 65, 66, 67). Durch diese Behinderung der mitochondrialen Atmung kommt es zu einem Absinken des ATP/ADP-Quotienten (1, 29, 53, 64) und zu einem Anstau von Reduktionsäquivalenten, der eine Verschiebung des intramitochondrialen Redoxgleichgewichtes (60) bewirkt.

Während der Substratquotient Laktat/Pyruvat, der als Indikator des zytoplasmatischen Redoxzustands angesehen wird (12), gegenüber dem Normalwert unverändert ist, findet sich eine signifikante Erhöhung des mitochondrialen Redoxverhältnisses (43) β -Hydroxybutyrot/Azetazetat. Dieser Befund steht im Einklang mit Beobachtungen zahlreicher anderer Autoren (17, 75, 79) und verweist darauf, daß Biguanide auch in therapeutischer Dosierung an der menschlichen Leber eine Atmungskettenhemmung bewirken. Dabei kommt es jedoch nicht zu Veränderungen des zytoplasmatischen Redoxpotentials. Unter toxischer Dosierung im Tierexperiment ist jedoch auch eine zusätzliche Verschiebung des Laktat/Pyruvat-Quotienten zu registrieren (29, 60).

Im Rahmen unserer Untersuchungsbedingungen kann ein Mangel an energiereichem Phosphat nicht direkt gemessen werden. Jedoch ist zu erwarten, daß sich eine solche Störung in einer Hemmung eines energieabhängigen Stoffwechselweges, wie z. B. der Glukoneogenese, zeigt. Wir müßten deshalb bei einer Hemmung der Atmungskette, die zu einem Anstieg des β -Hob/Azaz-Quotienten führt, eine verminderte hepatische Gluko-

produktion sowie eine herabgesetzte C_3 -Körperutilisation der Leber beobachten können.

Zwar sind auch andere Organe, z. B. die Niere, zur Glukoneogenese befähigt, jedoch kann dieser Umstand für unsere Überlegungen vernachlässigt werden, da der weitaus überwiegende Anteil der Blutglukose in der Leber gebildet wird (76). Da die Leber gleichzeitig laufend Glukose aufnimmt und wir im Rahmen unserer Untersuchungsbedingungen die Substratspiegel zwar im arteriellen Blut, nicht aber in der Pfortader gemessen haben, stellt sich die Frage, ob das Substratangebot 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit in beiden Gefäßen gleich ist. Diese Voraussetzung ist für die unbehandelten Probanden erfüllt (20), so daß es hier berechtigt ist, vom "Stoffwechsel der Leber" zu sprechen. Ob die Verabreichung von Phenformin dieses Gleichgewicht beeinflusst, ist noch nicht endgültig geklärt. Einige Befunde sprechen zwar dafür, daß die enterale Resorption von Glukose verzögert wird (4, 5), jedoch ist sicher, daß dieser Effekt für die blutzuckersenkende Wirkung der Biguanide von geringerer Bedeutung ist (56, 57). Auch bestätigen unsere Befunde die am isoliert perfundiertem Organ erhobenen Ergebnisse. Damit ist anzunehmen, daß es auch unter Phenformin nicht zu entscheidenden Unterschieden im portalen Substratangebot kommt und die arterio-lebervenöse Differenz der Substrate zusammen mit dem Wert der Leberdurchblutung eine Kalkulation von Utilisations- bzw. Produktionsraten der Leber gestattet.

Die so errechnete Glukoseabgabe der Leber besteht zu einem Teil aus der Glukoneogenese, der sich aus der Aufnahme der Präkursoren errechnet und zum anderen aus der Glykogenolyse. Es darf angenommen werden, daß 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit alle aufgenommenen Präkursoren in den Glukoneogeneseweg einmünden (15, 35). Untersuchungen an der isoliert perfundierten Leber haben gezeigt, daß unter dieser Voraussetzung die aufgenommenen C_3 -Körper stöchiometrisch 2 : 1 in Glukose umgerechnet werden dürfen (13). Dies ergibt eine Glukoseneubildung von 16 μ Mol Glukose, die etwa einem Drittel der gesamten Glukoseproduktion entspricht. Damit können die restlichen zwei Drittel nur aus der Glykogenolyse stammen. Tatsächlich stimmt die aus der Glukosebilanz errechnete Glykogenolyserate mit der durch Messungen des

Glykogengehalts kalkulierten überein (39 a). Wie aus Untersuchungen am isoliert perfundierten Organ (26) und mit Hilfe von radioaktiv markiertem Laktat in vivo gezeigt werden konnte (51), stellt Laktat selbst bei fehlender Muskel-tätigkeit den größten Anteil an der Glukoseneubildung.

Obwohl in der Basalperiode die arteriellen Glukosekonzentrationen mit den Kontrollbefunden identisch sind, errechnet sich für die Biguanidgruppe bei gleicher Durchblutung, über die Abnahme der arterio-lebervenenösen Differenzen, eine Reduktion der hepatischen Glukoseproduktion um fast 50%. Da der aus der Aufnahme der Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glycerin kalkulierte Anteil der Glukoneogenese gegenüber den Unbehandelten unverändert ist, muß die Verringerung der Glukoseabgabe auf eine Abnahme des Anteils der Glykogenolyse zurückgeführt werden.

Dies könnte auf einer Hemmung der Glykogenmobilisation bei normaler Glykogenspeicherung beruhen und so die von BERINGER beim Altersdiabetiker beschriebene (8) Zunahme des Leberglykogens erklären. Untersuchungen an der perfundierten Leber (37, 60, 81) sowie energetische Überlegungen sprechen jedoch eher für eine Steigerung der Aktivität der Glykogenolyse mit nachfolgender Entspeicherung der Depots. Dies käme bei der Hemmung der oxydativen Phosphorylierung durch den vermehrten Anfall von AMP und anorganischem Phosphat zustande, da das Schlüsselenzym der Glykogenolyse, die Phosphorylase, durch AMP und anorganisches Phosphat aktiviert wird (36). Umgekehrt ist die Glykogensynthese eine ATP-abhängige Reaktion, so daß eine unveränderte Glykogenspeicherung unter Biguanideinfluß wenig wahrscheinlich ist. Auch im in vivo-Experiment finden sich mehrfache Hinweise auf eine Verringerung des Leberglykogens unter Biguaniden (58, 81), während ein unveränderter Glykogengehalt nur dann gefunden wurde, wenn das Intervall zwischen Gabe des Medikamentes und Bestimmung des Glykogens relativ kurz war (77, 89). Auch erscheint eine Stimulation der Glykogenolyse durch vermehrte Katecholaminfreisetzung unwahrscheinlich, da die arteriellen Fettsäurekonzentrationen, die als feiner Indikator für erhöhte Katecholaminspiegel gelten, keine ent-

sprechenden Veränderungen aufweisen (Tab. 5).

Obwohl nach Vorbehandlung mit Phenformin die hepatische Glukoseproduktion stark eingeschränkt ist, kommt es doch nicht zur Abnahme des Glukosepools. Dieser Befund wird durch Untersuchungen über die Wirkung der Biguanide an der Muskulatur erklärt (22). Danach scheint bei gleicher Dosierung das Medikament nicht, wie von zahlreichen Autoren beschrieben wurde (14, 32, 68, 82), beim Gesunden eine Zunahme der Glukoseutilisation des Muskels hervorzurufen, sondern eher zu einer Abnahme des peripheren Glukoseverbrauchs zu führen. Dies erklärt auch, warum es bei der verminderten Zuckerproduktion der Leber nicht zu einer Störung in der Glukohomöostase kommt.

Die Aufnahme der Präkursoren Laktat, Pyruvat, Alanin und Glyzerin, die 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit bereits gänzlich in den Glukoneogeneseweg münden (15, 35), scheint in der Basalperiode noch ungestört zu verlaufen. Dabei fällt jedoch auf, daß diese Substrate ein erhöhtes arterielles Angebot aufweisen. Während sich der Anstieg der Spiegel von Glyzerin und Alanin statistisch sichern läßt, ist der von Laktat und Pyruvat nur als Tendenz nachzuweisen. Da die Milchsäureproduktion der Muskulatur unter den gleichen Bedingungen herabgesetzt ist (22), kann der arterielle Laktatanstieg wohl am ehesten durch eine Hemmung der Glukoneogenese erklärt werden. Der Anteil dieses Substrats an der Glukoseproduktion ist jedoch in Ruhe normal. So scheint sich erst nach Erhöhung des peripheren Angebotes z.B. nach körperlicher Belastung, die Hemmung dieses Stoffwechselweges bemerkbar zu machen. Damit würde der arterielle Laktatspiegel, je nach dem Zeitpunkt der letzten Belastung, stark schwanken, womit sich die divergierenden Befunde in der Literatur erklären ließen.

Im Gegensatz zum Laktat ist die erhöhte arterielle Konzentration von Glyzerin wohl mehr auf eine signifikant gesteigerte periphere Produktion zurückzuführen (22).

Bei Alanin ergibt sich ein direkter Hinweis, daß durch das Biguanid der Aufnahme-mechanismus dieses Substrates gehemmt ist. So kommt es trotz herabgesetzter Ala-ninabgabe aus der Muskulatur (22) durch eine Verringerung der prozentualen Ex-traktion der Leber zu der beobachteten Zunahme der arteriellen Konzentration. Dies ließe sich damit erklären, daß für die Desaminierung des Alanins α -Ketoglu-tarat als NH_2 -Akzeptor benötigt wird, dessen Regeneration aus Glutamat durch die GOT bzw. GluDH im Mitochondrium vorgenommen wird. Da man erwarten kann, daß das Gleichgewicht zwischen Oxalazetat und Malat auf Grund der veränderten Redoxverhältnisse mehr auf der Seite des Malat liegt, ist anzunehmen, daß für die Übertragung der Aminogruppe von Glutamat auf Oxalazetat weniger Oxalazetat zur Verfügung steht. Andererseits ist die oxydative Desaminierung des Gluta-mats an NAD oder NADP an Coenzyme der Glutamatdehydrogenase gebunden, so daß aus dem gleichen Grund auch diese Reaktion erschwert sein dürfte (48).

Da Alanin von allen Präkursoren am meisten ATP benötigt, um in Glukose umgebaut zu werden, wäre der postulierte Energiemangel ebenfalls als Ursache der Verände-rung der prozentualen Extraktion zu diskutieren. Die erschwerte Einschleusung von Alanin in den Glukoneogeneseweg zeigt sich auch in der Veränderung der Korrela-tion zwischen der arteriellen Alaninkonzentration und der arterio-lebervenenösen Dif-ferenz (Abb. 9). Während bei der unbehandelten Gruppe die Alaninaufnahme pro-portional vom arteriellen Angebot abhängt, kann unter Phenformin keine Korrelation mehr nachgewiesen werden. So ist zu vermuten, daß wegen der behinderten Desami-nierung sowie wegen eines Mangels an energiereichem Phosphat die Beteiligung des Alanins an der Glukoneogenese bereits in der Basalperiode beeinträchtigt ist.

Dies steht im Einklang mit Befunden von CONNOR (17) und TOEWS (72). Danach wurde an der perfundierten Rattenleber unter Phenformin nach Zusatz von Alanin oder Serin als glukoneogenetische Substrate eine Reduzierung der Glukosebildung beobachtet, die mit einer Verminderung der α -Ketoglutaratkonzentration korre-lierte. Außerdem kam es unter diesen Bedingungen zu einem cross-over zwischen Alanin und Pyruvat. Neben diesen Veränderungen im Kohlenhydratstoffwechsel ist das Verhalten der Fettstoffwechselparameter unauffällig. Während die Werte der frei-en Fettsäuren und des β -Hydroxybutyrats den Kontrollbefunden gleichen, sind die

Beziehung zwischen dem arteriellen Angebot und der hepatischen Extraktion von Alanin bei unbehandelten und 5 Tage mit Phenformin (150 mg/Tag) vorbehandelten Stoffwechselgesunden.

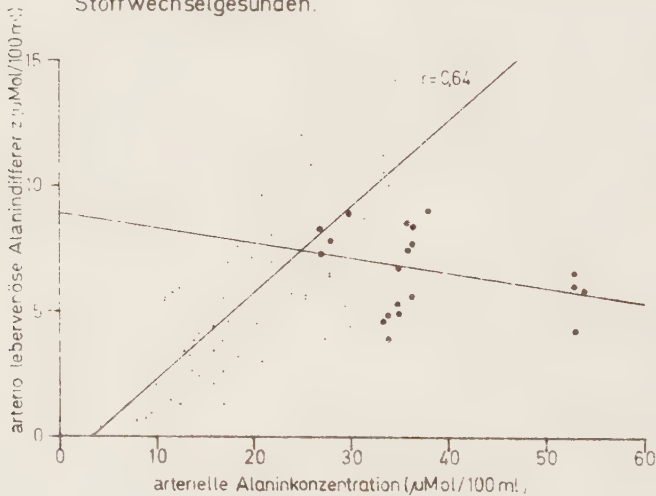


Abb. 9

Während zwischen der arteriellen Konzentration und der arterio-lebervenösen Differenz von Alanin bei den Unbehandelten (.) eine Abhängigkeit zu bestehen scheint, kann nach Vorbehandlung mit Phenformin (●) zwischen dem arteriellen Angebot und der hepatischen Extraktion von Alanin keine Beziehung mehr gesehen werden. Die Regressionsgerade verläuft dabei angedeutet negativ.

Die Gleichungen der Geraden lauten: Unbehandelt: $y = -1,5 + 0,320x$, $r = +0,64$

Phenformin: $y = 8,2 + 0,005x$, $r = -0,18$

arteriellen und lebervenösen Konzentrationen und die Produktion von Azetazetat vermindert. Das ist verständlich, da es zu der oben beschriebenen Verschiebung des intramitochondrialen Redoxgleichgewichtes kommt.

2. Prüfperiode unter Laktatinfusion

Wenn eine Hemmung der Atmungskette tatsächlich die Ursache für die in der Basalperiode beobachteten Veränderungen ist, muß die Stimulation eines energieabhängigen Stoffwechselvorgangs, z. B. die Beschleunigung der Aktivität der Glukoneogenese unter erhöhtem Laktatangebot (20), ein latentes Energiedefizit noch deutlicher sichtbar machen.

Bei den Kontrollen steigt unter der Laktatinfusion die hepatische Glukoseproduktion um das Doppelte an. Eine Zunahme der Aktivität der Glykogenolyse als Ursache der erhöhten hepatischen Glukoseabgabe ist wenig wahrscheinlich, da sich die Glykogenspeicher unter dem vermehrten Laktatangebot nicht ändern (36, 39a). Entsprechend den bisher am Tier erhobenen Daten (26, 36), scheint es sich damit wohl um eine Steigerung der Glukoseneubildung zu handeln. Kalkuliert man die Aufnahme der glukoneogenetischen Präkursoren, dann zeigt sich, daß die schnellere Glukoneogeneserate fast ausschließlich durch die Mehraufnahme des Präkursors Laktat zustande kam (Abb. 7). Diese beruht nicht nur auf einer Zunahme des arteriellen Angebots, sondern auch auf einer Erhöhung der prozentualen Extraktion. Dabei tritt im Gegensatz zur Basalperiode eine signifikante Korrelation zwischen dem arteriellen Laktatangebot und der arterio-lebervenösen Laktatdifferenz auf, wobei die Korrelationsgerade entsprechend dem Anstieg der prozentualen Extraktion steiler verläuft (20). Diese Zunahme der prozentualen Extraktion könnte die hohe K_m der Glukoneogenese aus dem Laktat erklären (26): die niedrigeren Laktatspiegel in der Basalperiode wurden im sigmoidalen Anteil der Substratabhängigkeitskurve der Glukoneogenese liegen, die erhöhten Laktatspiegel unter der Infusion im geradlinigen Teil der Kurve.

Andererseits haben SCRUTTON und UTTER beschrieben (73, 74), daß die Aktivität der Pyruvatcarboxylase durch einen Anstieg von Acetyl-CoA zunimmt. Da mit der Laktat-

tatinfusion eine Steigerung der Fettsäureutilisation und eine Abnahme der Ketogenese einhergehen, die zu einem vermehrten Durchsatz von Acetyl-CoA führen könnten, wäre eine Zunahme der Aktivität dieses Enzyms ebenfalls als Ursache der erhöhten prozentualen Extraktion denkbar. Die vermehrte Aufnahme anderer Präkursoren neben dem Laktat, z. B. des Glyzerins, ist ausschließlich auf eine Steigerung der Leberdurchblutung zurückzuführen. Diese konnte unter den gleichen Bedingungen auch am Hund nachgewiesen werden (47). Da es keinen Hinweis gibt, daß die Hormonspiegel oder die Serumosmolarität sich unter der Laktatinfusion ändern oder daß Laktat einen Effekt auf die Rezeptororgane der glatten Muskelzelle hat, muß der Anstieg der Leberdurchblutung anders erklärt werden. Nach den Befunden von BERNE (9) wird die regionale Durchblutung des Muskels durch einen Anstieg vasoaktiver Abbauprodukte der energiereichen Phosphate, speziell durch Adenosin geregelt. Da die Steigerung der Glukoneogenese mit einem vermehrten Abbau von ATP einhergeht, könnten genügend vasoaktive Stoffe anfallen, die für die Zunahme der Leberdurchblutung verantwortlich wären. Dafür sprechen auch Befunde von SCHOLTHOLT (70, 71), der durch Steigerung des hepatischen O_2 -Verbrauchs eine Durchblutungszunahme auslösen konnte. Da Steigerungen der Leberdurchblutung, die durch Hormone zustande kommen, z.B. unter Glukagon (86), immer mit einer Steigerung der Aktivität von energieverbrauchenden Stoffwechselprozessen einhergehen, z. B. mit der Stimulation der Glukoneogenese (20), könnte ein vermehrter ATP-Verbrauch eine grundlegende Rolle in der Regulation der regionalen Leberdurchblutung haben.

Erwartungsgemäß tritt bei den Behandelten das in der Basalperiode latente Energiedefizit unter dem erhöhten Laktatangebot deutlicher zutage. Von dem gleichen Laktatangebot kann im Vergleich zu den Kontrollen nur noch ca. ein Fünftel in Glukose umgeformt werden (Abb. 7). Entsprechend ist die Zuckerabgabe der Leber gegenüber dem Basiswert nicht verändert. Da der vermehrte Umsatz von ATP fehlt, kommt es entsprechend unserer Vorstellung von der Regulation der regionalen Durchblutung auch nicht zur Steigerung der Leberdurchblutung. Damit werden neben dem Laktat auch die übrigen Präkursoren nicht mehr vermehrt aufgenommen. Auch die Fettsäureutilisation ist damit nicht erhöht, so daß keine Zunahme der prozentualen Laktatextraktion zu erwarten ist. Da die Carboxylierung des Pyruvats zum Oxalazetat und die Decarboxylierung

und Phosphorylierung zum Phosphoenolpyruvat ATP-verbrauchende Reaktionen sind, ist es sehr wahrscheinlich, daß die Hemmung im Stoffwechselweg der Glukoneogenese schon durch eine Beeinträchtigung der Aktivität des Schlüsselenzyms der Glukoneogenese, der Pyruvatcarboxylase, zustande kommt (40, 48). Dafür spricht auch, daß im Vergleich zur Kontrollgruppe unter der Laktatinfusion, bei steigenden Pyruvatspiegeln, sofort eine Pyruvatproduktion auftritt (Abb. 5). Nach Untersuchungen von HAECKEL (30, 31) könnte allerdings auch die Phosphorylierung des 3-Phosphoglycerats zum 1,3-Diphosphoglycerat beeinträchtigt sein, wofür jedoch unsere Ergebnisse keinen Anhaltspunkt liefern. Entsprechend der Auffassung, daß die Oxydation der Fettsäuren die Energie für eine gesteigerte Glukoneogenese liefert (63), zeigen die Kontrollen unter dem erhöhten Laktatangebot auch Veränderungen im Fettstoffwechsel der Leber. So wird hier bei gesteigerter Fettsäureutilisation eine Abnahme der Ketonkörperproduktion beobachtet. Diese Steigerung der Fettsäureutilisation kommt bei normalem arteriellen Fettsäureangebot und gleichbleibender prozentualer Extraktion ausschließlich durch die Zunahme der Leberdurchblutung zustande. Neben der hormonellen Regulation des hepatischen Energieangebots scheint die Leber damit die Möglichkeit zu haben, bei vermehrtem Umsatz der energiereichen Phosphate auch durch eine Steigerung der regionalen Leberdurchblutung für Energienachschub zu sorgen. Dies ist der erste wichtige Hinweis dafür, daß die Durchblutung als sinnvoller Bindeglied in die Regulation des Energiestoffwechsels der Leber integriert ist.

Daneben scheint es jedoch für die Leber noch einen weiteren Mechanismus zu geben, um ihr Energiebedarfs zu geben. Sie scheint bei Bedarf die zusätzlich aufgenommene Fettsäuren vermehrt in die Endoxydation einschleusen zu können. Dafür spricht auch, daß unter dem erhöhten Laktatangebot der Sauerstoffverbrauch und die CO_2 -freisetzung zunehmen. Dabei zeigt der unter der Laktatinfusion unveränderte Substratquotient β -Hydroxybutyrat/Azetazetat, daß die durch die Fettsäureendoxydation vermehrt anfallenden Reduktionsäquivalente ohne Anstau in der Atmungskette oxydiert werden können.

Da bei den Behandelten die Durchblutungssteigerung fehlt, zeigen die Leber-Gegenrate zu den Kontrollen eher eine Abnahme der Fettsäureutilisation, so daß von dieser Seite ein vermehrter Anfall von Reduktionsäquivalenten nicht zu erwarten ist. Der β -Hydroxy-

butyrat/Azetazetat-Quotient weist deshalb unter dem erhöhten Laktatangebot auch keinen weiteren Anstieg auf. Die unveränderte Produktion von Kohlendioxyd sowie der gleichbleibende Sauerstoffbedarf zeigen, daß es weder zu einer Aktivierung des Zitratzyklus noch der oxydativen Phosphorylierung gekommen ist. Die intramitochondrial angestauten Reduktionsäquivalente sowie der abgefallene ATP/ADP-Quotient bilden zwar einen Reiz für die Atmungskette, der jedoch wegen der blockierenden Wirkung des Biguanids nicht mit einer Steigerung ihrer Aktivität beantwortet werden kann.

3. Klinische Relevanz der Befunde

Aus den vorliegenden Untersuchungen wird verständlich, warum Biguanide nur zur Senkung erhöhter Blutzuckerwerte beim Diabetiker, jedoch nicht normaler Glukosespiegel beim Stoffwechselgesunden führen. Beim letzteren wird die gemessene Abnahme der hepatischen Glukoseproduktion durch einen Rückgang des Zuckerverbrauchs in der Muskulatur ausgeglichen, so daß der Blutzuckerspiegel annähernd konstant bleibt. Im Insulinmangel ist die Glukoseverwertung durch den Muskel jedoch bereits stark reduziert (22a), so daß sich die Verminderung der hepatischen Glukoseabgabe beim Diabetiker in einem Abfall des Blutzuckerspiegels äußert.

Der positive Einfluß der Biguanide auf den schwer einstellbaren Stoffwechsel des insulinabhängigen Diabetikers könnte neben einer zeitlich protrahierten Resorption von Kohlenhydraten aus dem Magen-Darm-Trakt (4, 5) durch die verringerte Ansprechbarkeit der hepatischen Glukoneogenese bei Erhöhung des Substratangebotes z.B. unter Streßwirkung erklärt werden. Das bei körperlicher Aktivität sowie in der einer Hypoglykämie folgenden gegenregulatorischen Katecholaminphase von der Muskulatur vermehrt gebildete Laktat führt zu einer wesentlich geringeren Steigerung der hepatischen Glukoneogenese, so daß die gegenregulatorische Hyperglykämie abgeschwächt wird. Auf diese Weise könnte die in der Klinik beobachtete Glättung der Tagesprofile Erklärung finden.

Die am Gesunden erhobenen Daten ergaben keinerlei Hinweise für eine Steigerung der anaeroben Glykolyse in den peripheren Geweben (22). Dies entspricht zahlreichen Untersuchungen (5, 14, 32, 51, 58), die mit Biguanidkonzentrationen vorgenommen wurden, wie sie beim Menschen nach oraler Gabe im Serum, Leber und Muskulatur zu erwarten sind. Eine Zunahme der Rate der anaeroben Glykolyse konnte erst bei wesentlich höherer Dosierung nachgewiesen werden (29, 81). Damit wird verständlich, warum die in der Klinik äußerst seltene Laktatazidose unter Biguaniden erst dann auftritt, wenn z.B. durch eine gleichzeitig bestehende Niereninsuffizienz die Ausscheidung des Medikaments verringert wird oder wenn andere Faktoren, wie eine Herzinsuffizienz oder Durchblutungsstörungen zu einer gesteigerten anaeroben Glykolyse und damit zu einem nicht mehr kompensierbaren Anstieg des Laktatpools vor der Leber führen.

V. Zusammenfassung

An fünf normalgewichtigen, stoffwechselgesunden Probanden, die über einen Zeitraum von fünf Tagen mit 150mg Phenformin vorbehandelt waren, wurde der Einfluß der Biguanide auf den Kohlenhydratstoffwechsel der menschlichen Leber untersucht. Als Vergleich diente eine Gruppe von acht unbehandelten Probanden. Nach einer 30-minütigen Basalperiode erhielten beide Kollektive zur Stimulation der Glukoneogenese eine Infusion von 0,03 mMol Na-Laktat/kg $\times$ min. Dabei wurden 15 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme neben der Leberdurchblutung die arteriellen und lebervenösen Konzentrationen von Glukose, Laktat, Pyruvat, Glycerin, der freien Fettsäuren sowie der Ketonkörper β -Hydroxybutyrat und Azetazetat gemessen.

Bei den unbehandelten Probanden führt die Erhöhung des arteriellen Laktatangebots zu einer etwa sechsfachen Steigerung der Laktatutilisation und damit bei unverändertem glykogenolytischen Anteil etwa zu einer Verdreifachung der Glukoseproduktion. Dabei kommt es über die Zunahme der Durchblutung zu verstärkter Fettsäureutilisation. Da gleichzeitig weniger Ketonkörper abgegeben werden und die CO_2 -Produktion steigt, scheinen die Fettsäuren vermehrt in die Endoxydation eingeschleust zu werden. Der unter erhöhtem Laktatangebot unveränderte mitochondriale Redoxquotient zeigt, daß die in der β -Oxydation anfallenden Reduktionsäquivalente ohne Anstau in der Atmungskette oxydiert werden. Durch diesen Mechanismus kann der für die gesteigerte Glukoneogenese notwendige Mehrbedarf an energiereichem Phosphat gesichert werden.

Phenformin dagegen bewirkt bereits unter basalen Bedingungen eine Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion um etwa die Hälfte. Da sich unter Berücksichtigung der Aufnahme der Präkursoren ein normaler Anteil der Glukoneogenese errechnet, ist die Reduktion der Glukoseproduktion auf die Verminderung des Anteils aus der Glykogenolyse zurückzuführen. In Übereinstimmung mit den Angaben der Literatur

tur scheint es sich dabei um eine gesteigerte Glykogenolyse bei entspeicherten Depots zu handeln. Der signifikante Anstieg des β -Hydroxybutyrat/Azetazetat-Quotienten spricht dafür, daß auch beim Mensch, wie beim Tier, eine Hemmung der Atmungskette vorliegt. Dementsprechend ist auch die Sauerstoffaufnahme bei der behandelten Gruppe geringer als die des Kontrollkollektivs. Die verminderte Bereitstellung von energiereichem Phosphat führt schließlich auch zu einer Beeinträchtigung der Transaminierung des Alanins zu Pyruvat, was einen erhöhten arteriellen Spiegel sowie eine geringere prozentuale Extraktion bedingt.

Am deutlichsten wird jedoch der hemmende Einfluß der Biguanide auf die Atmungskette durch den Befund, daß unter Phenformin die Glukoneogenese durch Erhöhung des Laktatangebots nicht weiter gesteigert werden kann. Im Gegensatz zu der Kontrollgruppe vermindert sich auch die Fettsäureutilisation und damit werden sowohl die Ketonkörperproduktion als auch die Kohlendioxydabgabe rückläufig.

Diese unter therapeutischer Dosierung am stoffwechselgesunden Menschen erhobenen Befunde stützen die Theorie, daß die Biguanide über eine Hemmung der oxydativen Phosphorylierung die hepatische Glukoseproduktion senken.

Da gleichzeitig auch die periphere Glukoseutilisation herabgesetzt ist, führt dies beim Gesunden nicht zu einer Verminderung des Blutzuckers. Beim diabetischen Patienten ist jedoch die Glukoseaufnahme in die Muskulatur sowie in das Fettgewebe bereits primär stark eingeschränkt. Bei Übertragung der Befunde auf den Diabetiker wird verständlich, daß eine Verminderung der hepatischen Glukoseproduktion die beobachtete Senkung des Blutzuckerspiegels herbeiführt. Hiermit könnte auch der sogenannte "smoothing effect" der Biguanidpräparate auf die labile Stoffwechsellage, speziell der juvenilen Diabetiker, erklärt werden. So führt z.B. eine gegenregulatorisch bedingte Erhöhung des Laktatangebots unter dem Einfluß dieser hypoglykämisierenden Medikamente nicht zu einer Steigerung der Zuckerproduktion der Leber; starke Schwankungen des Blutzuckerspiegels werden damit vermieden.

VI. Literaturverzeichnis

1. Altschult, R., Kruger, F.A. 1966
The mechanism of the hypoglycemic action of phenylethylbiguanide (DBI).
Clin. Res. 14, 439
2. Altschult, R., Kruger, F.A. 1968
Inhibition of hepatic gluconeogenesis in guinea pig by phenformin.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 148, 612
3. Beckmann, R. 1968
Zur Pharmakodynamik der Biguanide.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael, 2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 3
4. Berger, W.: 1968
The effect of a single dose of 1 g dimethylbiguanide(DMB) on the utilisation of intravenous and orally administered glucose and galactose.
Vortrag: 4. Tagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie, Löwen 1968,
Ref. in Diabetologia, 4, 382
5. Berger, W., Künzli, H., 1970
Effect of dimethylbiguanide on insulin glucose and lactic acid contents observed in portal vein blood and peripheral venous blood in course of intraduodenal glucose tolerance tests.
Vortrag: 5. Tagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie, Montpellier, 1969
Ref. In Diabetologia 6, 37
6. Bergmeyer, H. U., 1970
Methoden der enzymatischen Analyse.
Verlag Chemie, Weinheim 1970
7. Bergmeyer, H. U., Bernt, E., Schmidt, F. und H. Stork, 1970
D-Glukose Bestimmung mit Hexokinase und Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase
In: Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1163

8. Beringer, A., Geyer, G., Mösslacher, H., Tragl, K.H., Thaler, H. 1968
Die Wirkung von Buformin auf den Leberstoffwechsel.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 43
9. Berne, R.M., Rubio, R., Dobson, J.G., jr. and R.R. Curnish, 1971
Adenosine and adenine nucleotides as possible mediators of cardiac and
skeletal muscle blood flow regulation.
Circ. Research, 28, Suppl., 115
10. Biggs, R. and R.G. Mac Farlane, 1962
Human Blood Coagulation and its Disorders.
Blackwell, Sc. Publications, Oxford, 1962
11. Bottermann, P., 1968
Diskussionsbemerkung. In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 76
12. Bücher, Th. und M. Klingenberg 1958
Wege des Wasserstoffs in der lebendigen Organisation.
Angew. Chem. 70, 552
13. Bücher, Th. und R. Scholz, 1965
Symposium on gluconeogenesis,
Vortrag, Nashville, USA.
14. Butterfield, W. J. H., 1968
The action biguanide on the peripheral tissues.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 33
15. Cahill, G.F., 1971
Physiology of insulin in man.
Diabetes, 20, 785

16. Creutzfeldt, W., Appels, A., Kattermann, R., Frerichs, H., Proschek, H., Hubrich, K. und H.-D. Söling, 1968
Zur Wirkung von Buformin mit und ohne Kombination von Sulfonylharnstoffen auf Gewicht und verschiedene Stoffwechselgrößen bei Diabetikern.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 94
- 16a Conn, H.L., jun. 1955
Measurement of Organ Blood Flow without Blood Sampling.
Brookhaven NY. and Philadelphia,
JCI 34, 9
17. Cannon, J.J., Kyner, J.L., Toews, C.J., 1970
The action of phenformin on gluconeogenesis and ketone body formation by the perfused rat liver.
Vortrag, 6. Tagung der Europäischen Gesellschaft für Diabetologie, Warschau,
Ref. in Diabetologia 6, 623
18. Czok, R. und W. Lamprecht, 1970
Pyruvat, Phosphoenolpyruvat und D-Glycerat-2-phosphat.
In: Bergmeyer, H.U.: Methoden der enzymatischen Analyse Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1407
19. Davidoff, F. 1968
Effects of guanidine derivatis on mitochondrial function. II. Reversal of guanidine-derivative inhibition by free fatty acids.
J. Clin. Invest., 47, 2344
20. Dietze, G., 1974
Untersuchungen über den Stoffwechsel der menschlichen Leber mit Hilfe der Kathetertechnik sowie einer neuen Methodik zur Messung der Leberdurchblutung.
Habilitationsschrift München, 1974
21. Dietze, G., Wicklmayr, M., Czempel, H., Hepp, K.D., Jörn, E., Henftling, H.G. and H. Mehnert, 1974
Measurement of hepatic blood flow in man by the ¹³³Xenoninhalation technique.
Eur. J. Clin. Invest., submitted.

22. Dietze, G., Wicklmayr, M., Braun, S., Hepp, K.D. und H. Mehnert, 1974
Untersuchungen zur Wirkung von Biguaniden am Gesunden: Die Glukoseutili-
sation des Muskels unter dem Einfluß von Phenformin.
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med., 80, in press.
- 22a Dietze, G., Wicklmayr, M. und H. Mehnert, 1974
Der Stoffwechsel des ruhenden Skelettmuskels beim Gesunden und Diabetiker.
Vortrag: Deutscher Diabeteskongress 1974, Travemünde.
23. Dittrich, H., 1963
Zur Methodik und Bedeutung des Haematokritwertes im Zusammenhahng anderer
wichtiger diagnostischer Meßgrößen in der Chirurgie.
Langenbeck Arch., 302, 118
24. Duncombe, W.G., 1963
The colorimetric microdetermination of long-chain fatty acids.
Biochem. J., 88, 7
25. Eggstein, M. und F.H. Kreutz, 1966
Eine neue Bestimmung der Neutralfette im Blutserum und Gewebe.
Klin. Wschr., 44, 262
26. Exton, J.H., Corbin, J.G. and S.C. Harper, 1967
Control of gluconeogenesis in the perfused livers of rats.
J. Biol. Chem., 242, 2622
- 2 Fajans, S.S., Moorhouse, J.A., Doorenbos, H., Louis, L.H. and
J.W. Conn, 1960
Metabolic effects of phenylethylbiguanide in normal subjects and in
diabetic patients.
Diabetes, 9, 194
26. Falcone, A.B., Mao, R.L., Shrago, E., 1962
A Study of the action of hypoglycemia-producing biguanide and sulfonylurea
compound on oxydative phosphorylation.
I. biol. Chem., 237, 904

29. Grunst, J., Teilken, M., Dobbelstein, H. und J. Eisenburg, 1972
Metabolische Wirkungen von Phenyläthylbiguanid (Phenformin) auf
die haemoglobinfrei perfundierte Rattenleber.
Res. Exp. Med., 159, 99
30. Haeckel, R., Haeckel, H., 1968
Interference of ethanol oxydation with gluconeogenesis in the perfused
guinea pig liver.
Biochemistry, 7, 3803
31. Haeckel, R., Haeckel, H., 1971
On the inhibition of gluconeogenesis by 1- β -phenyl-ethylbiguanide in
the perfused guinea pig liver.
In: H.D. Sölling and B. Willms, Regulation of gluconeogenesis,
Thieme Verlag, Stuttgart, 127
32. Haller, H., Strauzenberg, S.E., 1963
Experimentielle und klinische Untersuchungen mit Biguaniden beim mensch-
lichen Diabetes mellitus.
In: G. Mohnike, II. Internationales Symposium über Diabetesfragen,
Karlsruhe, 393
33. Hamilton, W.F., Moore, J.W., Kinsman, J.M. and R.G. Spurling, 1928
Simultaneous determination of the greater and lesser circulation time, of
the mean velocity flow through the heart and lungs, of the cardiac output
and an approximation of the amount of blood actively circulating in the
heart and lungs.
Amer. J. Physiol., 85, 377
34. Hausamen, T.U., Helger, R., Rick, W. and W. Gross, 1962
Optimal conditions for the determination of serum alkaline phosphatase by
a new kinetic method.
Clin. Chim. Acta, 15, 241
35. Havel, R.J., Kane, J.P., Balasse, E.O., Segel, N. and L.V. Basso, 1970
Splanchnic metabolism of free fatty acids and produktion of very low density
lipoproteins in normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic humans.
J. Clin. Invest., 49, 2017

36. Hers, H.G., De Wulf, H., Stalmans, W., 1970
The Control of Glucose Metabolism in the Liver.
Febs Letters, 12, 73
37. Hildmann, W., Lippmann, H.G., 1963
Aktivitäten von Glukose-6-phosphatase und Hexokinase
unter der Einwirkung von N_1 , n-Butylbiguanid.
Acta biol. med. germ., 11, 345
38. Hohorst, H.J., 1970
L - (+) - Lactat
In: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1425
39. Höpker, W., 1961
Zur Frage der Wirkungsweise der Biguanide beim Diabetes mellitus.
Klin. Wschr., 39, 588
- 39a Hultman, E. and L.H. Nilsson, 1971
Liver glycogen in man.
In: Pernow, B. and Saltin, B., Muscle Metabolism during Exercise,
Plenum Press, New York 1971, 143
40. Jangaard, N.O., Pereira, J.M. and R. Pinson, 1968
Metabolic effects of the biguanides and possible mechanism of action.
Diabetes, 17, 96
41. Karmen, A., 1955
Transaminase activity in human blood.
J. Clin. Invest., 34, 126
42. Kety, S., 1951
The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs
and the tissues.
Pharmacol. Rev., 3, 1
43. Klingenberg, M., und H. v. Häfen, 1963
Wege des Wasserstoffs in Mitochondrien.
Biochem. Ztschr., 337, 120

44. Kohn, J., 1964
Zur Technik der Celluloseazetat-Elektrophorese.
Ärztl. Laborat., 10, 233
45. Kraft, G., 1962
Elektrische Methoden der chemischen Analyse.
Umschau Verlag, Frankfurt 1962
46. Krall, L.P., 1968
Ten years experience with biguanides in the treatment of diabetes mellitus.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 161
47. Kramer, K., Driessen, G. and H. Brechtelsbauer, 1971
Lactate elimination and O_2 -consumption of the liver in narcotized dogs
Pflügers Arch., 330, 195²
48. Krebs, H.A., Freedland, R.A., Hems, R. and M. Stubbs, 1969
Inhibition of hepatic gluconeogenesis by ethanol.
Biochem. J., 112, 117
49. Kreisberg, R.A., 1968
Glucose metabolism in normal and obese subjects.
Effect of phenformin.
Diabetes, 17, 481
50. Kreisberg, R.A., Siegal, A.M. and W.C. Owen, 1971
Hyperlactic acidemia in man: ethanol-phenformin synergism.
Diabetes, 20, Suppl. 1, 324
51. Kreisberg, R.A., Pennington, L.F. and B.R. Boshell, 1970
Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and obese humans.
Diabetes, 19, 53
52. Kreyszig, E., 1967
Statistische Methoden und ihre Anwendungen.
Verlag Vandenhoeck und Ruprecht, Göttingen

53. Kruger, F.A., Skillman, T.G., Hamwi, G.J., Grubbs, R.C. and Danforth, N., 1960
The mechanism of action of hypoglycemic guanidine derivatives.
Diabetes, 9, 170
54. Losert, W., Kraaz, W., Jahn, P., Rilke, A., 1970
Steigerung der Glukoseoxydation durch Biguanide bei Ratten und Meer-
schweinchen.
Vortrag. 33. Tagung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft,
Heidelberg.
55. Mehnert, H., 1961
Die Bedeutung der Sulfonylharnstoffe und der Biguanide für die Behand-
lung des Diabetes mellitus.
Chemotherapia, 2, 262
56. Mehnert, H., Schäfer, G., Koliampetos, G., Stuhlfauth, K. und
W. Engelhart, 1962
Die Insulinsekretion des Pankreas bei extracorporaler Perfusion. - Durch-
strömungen der Bauchspeicheldrüse mit Periston, Glukose, Carbutamid
und Biguaniden.
Klin. Wschr., 40, 1146
57. Mehnert, H. 1964
Experimentielle und klinische Untersuchungen mit oralen Antidiabetika
vom Typ der Biguanide
Medizinische Habilitationen, 1. Fortschr. Med., 82, 277
- Mehnert, H. and H.S. Sadow 1969
The clinical use of the hypoglycemic guanidine derivatives
Medical Chemistry, Campwell, G.D., Oral hypoglycemic agents.
Pharmacology and Therapeutics, 9.
Academic Press, London, 1969
58. Mettlerby, I. und D.H. Williamson, 1970
Guanidine
In: Bergmeyer, H.U., Methoden der enzymatischen Analyse, Bd. II
Verlag Chemie, Weinheim 1970, 1776

60. Mitzkat, H.J., 1968
Diskussionsbemerkung.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium
Thieme Verlag, Stuttgart 1968, 28
61. Morales, M.F. and R.E. Smith, 1945
~~A note on the physiological arrangement of tissues~~
Bull. Math. Biophys., 7, 47
62. Owen, O.E., Felig, P., Morgan, A.P., Wahren, J. and G.F. Cahill, Jr.,
1969
Liver and kidney metabolism during prolonged starvation.
J. Clin. Invest., 48, 574
63. Rudermann, W.B., Toews, L.T. and E. Shafrir 1969
Role of free fatty acids in glucose homeostasis.
Arch. Int. Med. 123
64. Patrik, S.J., 1966
Effects of phenformin and hypoglycin on gluconeogenesis of rat tissues.
Canad. J. Biochem., 44, 27
65. Schäfer, G., 1963
Oligomycingähnlichen Effekt von Biguaniden.
Biochem. Z. 339, 46
66. Schäfer, G., 1964
Site-specific uncoupling and inhibition of energy transfer by biguanides.
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 93, 279
67. Schäfer, G., 1969
Site-specific uncoupling and inhibition of oxydative phosphorylation by
biguanides
Biochim. biophys. Acta (Amst.) 172, 334
68. Schless, G.L., 1964
Nonesterified fatty acids as a metabolic substrate: the rapid turnover theory.
Metabolism, 13, 934

69. Schmidt, E. and F.W. Schmidt, 1963
Enzymbestimmungen im Serum bei Leber-Erkrankungen.
Funktions-Muster als Hilfsmittel der Diagnose.
Enzym. Biol. Clin., 3, 1

70. Scholtholt, J., 1969
Das Verhalten der Durchblutung der A. hepatica und der V. portae bei
Steigerung des Stoffwechsels der Leber.
Pflügers Archiv, 307, R. 89

71. Scholtholt, J., 1970
Das Verhalten der Durchblutung der Leber bei Steigerung des Sauerstoff-
verbrauchs der Leber.
Pflügers Archiv, 318, 185

72. Scholz, R., Zehner, J. und Th. Bücher, 1966
Gluconeogenese in der hämoglobinfrei perfundierten Rattenleber.
Acta Hepato-splenologica, 13, 376

73. Scrutton, M.C. and M.F. Utter, 1968
The regulation of glycolysis and gluconeogenesis in animal tissues.
Ann. Rev. Biochem. 37, 249

74. Scrutton, M.C., 1971
Possible regulatory factors for pyruvate carboxylase with particular
reference to enzyme from chicken liver.
Metabolism 2, 168

75. Searle, G.L., Gulli, R. and R.R. Cavalieri, 1969
Effect of phenformin in nondiabetic humans. Estimation of glucose turnover
rate and Cori cycle activity.
Metabolism, 18, 148

76. Soskin, S., Essex, H.E., Herrick, J. and F.C. Mann, 1938
The mechanism of regulation of the bloodsugar by the liver.
Ann. J. Physiol., 124, 558

77. Söling, H.D., Moshagen, D., Skutella, E., Kneer, P.,
Creutzfeldt, W., 1967
Die Wirkung von N_1 , n-Butylbiguanid auf den Stoffwechsel der isoliert per-
fundierten Leber normaler und alloxandiabetischer ketotischer Ratten.
Diabetologia, 3, 318

78. Strumia, M.M., Sample, A.B. and E.D. Hart, 1954
An improved microhematocrit method.
Amer. J. Clin. Path., 24, 1016

79. Toews, C.J., Kyner, J.C., Connon, J.J., Cahill, G.F., 1970
The effect of phenformin on gluconeogenesis in isolated perfused rat liver.
Vortrag. 30 th Annual Meeting American Diabetes Association,
St. Louis 1970.
Ref. in Diabetes 19, Suppl. 1, 368

80. Tranquada, R.E., Kleemann, C. and J. Brown, 1960
Some effects of phenylethylbiguanide on human hepatic metabolism as
measured by hepatic vein catheterization.
Diabetes, 9, 207

81. Tyberghein, J.M. and R.H. Williams, 1957
Metabolic effects of phenylethylbiguanide, a new hypoglycemic compound.
Proc. Soc. Exp. Biol., New York, 96, 29

82. Ungar, G., 1959
Pharmakology and toxikology of phenylethylbiguanide (DBI).
Vortrag. Symposium on "A New Hypoglycemic Agent, Phenformin (DBI)",
Houston 1959

83. Ungar, G., 1960
Diskussionsbemerkung. Symposium on "A New Hypoglycemic Agent,
Phenformin (DBI)",
Houston 1959, Diabetes 9, 178

84. Veall, N. and B.L. Mallett, 1966
Regional cerebral blood flow determination by ¹³³Xe-inhalation and external
recording: the effect of arterial recirculation.
Clin. Sci., 30, 353

85. Watson, D., 1960
A simple method for the determination of serum cholesterol.
Clin. Chim. Acta, 5, 637

86. Wicklmayr, M., Dietze, G., Czempel, H., Hepp, K.D., Böttger, J.,
Braun, S., Mehnert, H. und H.G. Henftling, 1973
Human liver blood flow and metabolism under the influence of pharmacological doses of glucagon.
Europ. J. Clin. Invest., 3, 276

87. Williamson, D.H., 1970
L - Alanin
In: Bergmeyer, H.U., *Methoden der enzymatischen Analyse*, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1634

88. Williamson, D.H. und J. Mellanby, 1970
 β -Hydroxybutyrat.
In: Bergmeyer, H.U., *Methoden der enzymatischen Analyse*, Bd. II,
Verlag Chemie, Weinheim, 1970, 1772

89. Willms, B., Moshagen, D., Söling, H.D., 1968
Experimentelle Untersuchungen zur Wirkung von Buformin auf die isoliert
perfundierte Leber der Ratte.
In: Oberdisse, K., Daweke, H. und G. Michael,
2. Internationales Biguanid-Symposium,
Thieme Verlag, Stuttgart, 1968, 23

90. Woodbury, J.W., 1966
Regulation of pH.
In: Ruch, T.C. and Patton, H.D., *Physiology and Biophysics*
W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1966, 909

91. Wroblewski, F., 1956
Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91, 569

92. Zierler, K.L., 1962
Circulation times and the theory of indicator dilution methods for determining blood flow and volume.
In: *Handbook of Physiology*, Section 2: Circulation Vol. I, 585
W.F. Hamilton, ed., Washington D.C., American Physiological Society.

ANHANG

Tabellen der Einzelabnahmen

Arterielle und lebervenöse Glukosekonzentrationen vor und während Laktainfusion 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e					L a k t a t - P e r i o d e				
		0	10	20	30	DB	40	50	60	70	DB
1	G.B. A V	386.1 441.1	385.6 456.7	388.9 456.4	396.7 461.1	73.0	387.3 538.4	388.9 513.9	387.8 492.3	470.0 558.9	98.0
2	B.O. A V	400.0 476.3	393.4 469.5	407.8 475.0	404.5 483.9	81.0	411.7 469.5	429.5 491.2	404.5 470.7	426.1 476.7	107.0
3	B.K. A V	527.5 550.0	522.3 544.5	505.6 555.6	505.6 566.7	73.0	500.0 572.3	522.3 565.7	500.0 572.3	511.2 577.8	102.0
4	F.S. A V	433.4 501.7	447.8 512.8	452.8 513.9	472.8 512.8	70.0	465.6 577.8	480.0 548.9	483.9 561.7	498.4 548.9	112.0
5	K.H. A V	367.3 425.0	393.4 429.5	400.0 440.6	425.0 480.0	76.0	404.5 494.5	407.8 469.5	375.6 466.7	375.6 465.6	93.0
6	H.K. A V	477.8 507.8	520.0 607.8	537.8 616.2	472.8 560.0	70.0	516.2 638.9	541.7 595.6	476.7 650.1	527.8 667.8	102.0
7	K.G. A V	527.0 585.0	515.0 545.0	503.0 545.0	505.0 550.0	85.0	505.0 585.0	488.0 585.0	492.0 580.0	492.0 588.0	120.0
8	B.K. A V	401.0 490.0	452.0 480.0	423.0 474.0	374.0 444.0	97.0	389.0 472.0	427.0 502.0	432.0 512.0	468.0 560.0	117.0
	$\bar{X}$ SEM	443.2 20.8	453.7 21.1	452.4 20.0	444.6 18.0	78.1	447.4 19.5	449.7 14.7	455.0 22.4	471.1 17.5	107.0 3.0
	$\bar{X}$ SEM	507.2 21.4	505.7 20.6	510.2 20.8	507.0 16.8	3.3	543.5 21.5	534.1 16.4	539.0 22.2	555.5 22.6	107.0 3.0

T a b e l l e 11

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Glukose vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden, sowie die Leberdurchblutung, 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o-P e r i o d e				L a k t a t-P e r i o d e						
		o	1o	2o	3o	DB	4o	5o	6o	7o	DB	
1	G.G. A V	501.0 548.0	501.0 524.0	502.0 518.0	499.0 530.0	80.0	510.0 531.0	494.0 520.0	490.0 514.0	502.0 531.0	85.0	
2	R.W. A V	445.0 494.0	481.0 509.0	503.0 509.0	491.0 507.0	69.0	488.0 521.0	503.0 525.0	499.0 517.0	507.0 522.0	69.0	
3	N.C. A V	477.0 490.0	474.0 491.0	473.0 504.0	476.0 511.0	90.0	483.0 524.0	470.0 496.0	469.0 514.0	497.0 522.0	85.0	
4	N.F. A V	442.0 462.0	431.0 469.0	423.0 469.0	414.0 456.0	81.4	416.0 472.0	428.0 474.0	434.0 486.0	440.0 481.0	81.4	
5	B.J. A V	481.0 522.0	471.0 514.0	483.0 520.0	477.0 528.0	73.3	488.0 537.0	490.0 533.0	485.0 525.0	473.0 524.0	73.3	
-	X SEM	469.2 11.3	471.6 11.4	476.8 14.6	471.4 15.0	78.7 3.6	477.0 15.9	477.0 13.4	475.4 11.4	483.8 12.4	78.7 3.2	
-	X SEM	503.2 14.7	501.4 9.7	504.0 9.2	506.4 13.4		517.0 11.6	509.6 10.8	511.2 6.6	516.0 8.9		

Arterielle und lebervenöse Laktatkonzentrationen vor und während Laktatinfusion 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e				L a k t a t - P e r i o d e					
		0	10	20	30	DB	40	50	60	70	DB
1	G.B. A V	57.8 55.6	37.3 48.9	48.9 42.2	55.6 43.3	73.0	82.2 56.7	83.3 64.4	122.2 61.1	184.4 71.1	98.0
2	B.S. A V	106.7 81.1	83.3 73.3	101.1 81.1	86.6 72.2	81.0	134.4 116.7	261.1 156.7	246.7 146.7	270.0 167.8	107.0
3	L.M. A V	57.8 50.0	57.8 50.0	56.7 48.9	73.3 57.8	73.0	130.0 94.4	197.8 160.0	231.1 167.8	260.0 201.1	102.0
4	F.S. A V	126.7 117.8	108.9 87.8	94.4 78.9	94.4 77.8	70.0	178.9 90.0	235.6 132.2	224.4 124.4	243.3 124.4	112.0
5	K.H. A V	97.8 82.2	84.4 58.9	90.0 65.5	70.0 45.6	76.0	186.7 98.9	220.0 113.3	225.6 143.3	226.7 191.1	98.0
6	H.K. A V	52.2 38.9	52.2 32.2	51.1 32.2	62.2 40.0	70.0	142.2 83.3	163.3 86.7	176.7 90.0	211.1 117.8	102.0
7	K.G. A V	60.5 43.6	58.1 42.9	61.0 31.8	80.0 36.8	85.0	166.0 79.3	187.5 102.5	187.9 143.7	207.2 146.6	120.0
8	B.K. A V	27.1 17.0	40.2 16.0	33.0 15.6	26.1 13.5	97.0	105.2 36.8	113.6 58.1	132.9 54.9	132.3 61.6	117.0
	$\bar{X}$ SEM	73.3 11.8	69.8 7.9	67.0 8.8	68.5 7.5		140.7 12.7	182.8 21.4	193.4 16.5	216.3 15.7	10.0 3.0
	$\bar{X}$ SEM	50.8 11.1	51.3 8.0	49.5 8.4	48.4 7.3	78.1 3.3	82.0 8.9	109.2 13.7	116.5 15.0	129.8 16.6	

T a b e l l e 13

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Laktat vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o-P e r i o d e				L a k t a t-P e r i o d e			
		0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.G.								
	A	76.7	77.8	85.6	101.0	225.6	295.6	248.9	338.9
	V	53.3	58.9	75.6	55.6	182.2	242.2	275.6	294.4
2	R.W.								
	A	105.6	77.8	72.2	72.2	166.7	191.1	213.3	243.3
	V	94.4	62.2	58.9	55.6	131.1	162.2	191.1	202.4
3	N.C.								
	A	192.2	185.6	195.6	197.8	240.0	286.7	300.0	323.3
	V	166.7	164.4	152.2	156.6	168.9	237.8	250.0	257.8
4	N.F.								
	A	82.2	94.4	86.7	67.8	162.2	187.8	223.3	227.8
	V	56.7	48.9	45.6	36.7	78.9	101.1	127.8	177.8
5	B.J.								
	A	64.4	67.8	58.9	52.2	173.3	185.6	200.0	233.3
	V	51.1	42.2	44.4	38.9	128.5	153.3	167.8	178.9
-	X								
	A	104.2	107.7	99.8	98.2	193.6	229.3	257.1	273.3
	SEM	23.0	21.6	24.5	26.1	16.3	25.3	28.8	23.8
-	X								
	A	84.4	75.3	75.3	68.7	138.0	179.3	202.4	212.7
	SEM	22.0	22.6	20.0	22.4	18.1	26.9	26.9	29.3

Arterielle und lebervenöse Pyruvatkonzentrationen vor und während der Laktatinfusion. 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	O - P e r i o d e				L a k t a t - P e r i o d e						
		0	10	20	30	DB	40	50	60	70	DB	
1	G.E. V	5.9 3.7	4.2 4.0	4.2 3.2	4.1 3.5	73.0	7.0 4.3	6.4 5.3	6.1 4.8	6.5 5.3	98.0	
2	B.S. V	5.0 4.8	5.0 4.9	5.2 5.0	5.3 5.1	81.0	11.4 4.9	9.9 9.3	9.4 9.1	11.4 8.6	107.0	
3	E.M. V	8.1 6.4	7.2 6.5	6.4 5.7	6.4 5.2	73.0	8.2 7.0	11.6 8.6	11.0 9.3	11.1 10.3	102.0	
4	F.S. V	6.9 5.8	6.4 5.2	6.0 4.7	5.8 4.1	70.0	8.7 5.8	8.4 7.5	10.7 6.4	10.0 6.9	112.0	
5	K.H. V	6.0 4.0	5.9 4.2	5.7 4.3	6.5 4.1	76.0	7.4 7.0	10.6 8.9	10.8 8.6	11.4 9.1	98.0	
6	H.K. V	3.3 2.8	3.4 2.3	3.3 2.4	3.5 2.5	70.0	4.3 4.3	3.0 4.5	2.5 5.0	3.0 5.8	102.0	
7	K.G. V	5.0 3.5	5.5 5.3	6.3 5.1	6.0 5.3	85.0	5.1 6.2	6.9 8.3	6.0 7.8	5.2 9.1	120.0	
8	B.K. V	5.6 2.8	6.8 3.3	6.0 3.8	6.7 4.2	97.0	7.4 4.5	7.9 4.3	8.5 4.0	9.0 4.2	117.0	
	$\bar{X}$ SEM	5.7 0.5	5.4 0.4	5.5 0.4	5.4 0.4	78.1 3.3	6.8 0.5	8.3 1.0	8.2 1.1	8.2 1.1	107.0 3.0	
	$\bar{X}$ SEM	4.2 0.5	4.5 0.4	4.3 0.5	4.3 0.3		5.5 0.4	7.1 0.7	6.9 0.7	7.4 0.8		

T a b e l l e 15

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Pyruvat vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e			L a k t a t - P e r i o d e				
		0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.G. A	-	-	5.0	-	9.5	13.6	15.9	11.4
	V	-	-	2.5	-	5.7	11.4	15.9	15.9
2	R.W. A	-	-	6.2	-	10.3	10.9	11.7	11.1
	V	-	-	4.7	-	11.2	16.6	17.3	14.5
3	N.C. A	-	-	11.8	-	13.6	12.5	14.0	14.0
	V	-	-	9.2	-	12.8	13.4	15.3	15.3
4	N.F. A	-	-	3.7	-	5.8	6.5	6.2	6.4
	V	-	-	3.6	-	5.7	6.5	7.4	7.7
5	B.J. A	-	-	4.5	-	8.2	9.8	9.1	8.4
	V	-	-	3.0	-	7.8	10.8	10.1	9.9
$\bar{X}$	A	-	-	6.3	-	9.5	10.7	11.4	10.2
SEM		-	-	1.4	-	1.3	1.2	1.7	1.3
$\bar{X}$	V	-	-	4.6	-	8.7	11.7	13.2	12.7
SEM		-	-	1.2	-	1.5	1.7	1.9	1.6

Nr.	Name	O - Periode				Laktat - Periode					
		O	10	20	30	LB	40	50	60	70	DB
1	G.B. V	-	-	-	-	73.0	-	-	-	-	98.0
2	R.S. V	-	-	-	-	91.0	-	-	-	-	107.0
3	E.M. V	12.7 13.3	16.9 14.3	16.2 12.8	17.0 11.5	73.0	18.9 12.4	16.9 13.0	19.0 13.4	18.5 13.4	102.0
4	F.S. V	24.0 18.6	26.8 15.6	21.6 16.6	27.3 13.6	70.0	23.3 14.1	22.9 19.2	25.3 20.3	21.0 17.6	112.0
5	K.B. V	31.5 22.8	29.5 24.3	28.2 21.7	27.3 20.1	76.0	26.7 21.7	26.6 22.5	26.5 21.4	26.5 22.7	98.0
6	H.K. V	17.5 12.9	15.8 11.4	14.5 10.4	11.5 10.1	70.0	13.4 8.9	15.7 13.8	15.5 13.4	16.0 13.4	102.0
7	K.G. V	28.7 16.8	29.0 17.2	30.2 19.9	31.8 19.1	85.0	28.1 22.1	28.4 19.1	29.8 20.8	28.3 24.7	120.0
8	B.K. V	26.0 19.4	28.0 21.2	26.6 19.1	27.6 18.8	97.0	28.3 15.4	28.6 13.3	31.1 15.8	28.9 16.7	117.0
	X SEM	24.5 2.2	24.3 2.6	22.9 2.7	23.8 3.2		23.0 2.5	23.5 2.2	24.5 2.5	23.2 2.2	107.0 3.0
	X SEM	17.3 1.5	17.3 1.9	16.8 1.8	15.5 1.8	78.1 3.3	15.8 2.1	16.6 1.5	17.7 1.6	18.1 1.9	

T a b e l l e 17

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Alanin vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e				L a k t a t - P e r i o d e			
		0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.G. A V	28.0 20.2	26.9 18.7	26.8 19.5	30.2 21.3	32.2 25.8	32.5 26.4	31.5 26.3	31.1 30.0
2	R.W. A V	36.0 27.5	33.5 28.9	33.8 29.9	34.0 29.2	37.0 34.4	38.5 35.8	40.2 36.9	40.3 36.7
3	N.C. A V	53.8 48.0	52.7 48.5	53.0 47.0	53.0 46.5	53.3 46.5	52.8 46.0	54.0 46.5	55.3 49.0
4	N.F. A V	36.4 30.8	36.3 28.6	35.0 30.1	38.2 29.2	38.8 32.7	41.0 31.0	41.3 33.5	41.4 36.2
5	B.J. A V	35.3 30.1	36.3 27.9	35.1 28.3	35.8 28.4	39.6 28.8	41.1 32.5	42.9 39.9	40.2 36.5
- X SEM	A	37.9 4.3	37.1 4.3	36.7 4.3	38.2 3.9	40.2 3.5	41.2 3.3	42.0 3.6	41.7 3.9
- X SEM	V	31.3 4.6	30.5 4.9	31.0 4.5	30.9 4.2	33.6 3.5	34.3 3.3	36.6 3.4	37.7 3.1

Arterielle und lebervenöse Glycerinkonzentrationen vor und während der Laktatinfusion 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - f e r i o d e					L a k t a t - P e r i o d e					DB
		0	10	20	30	DE	40	50	60	70		
1	G.B. V	-	-	-	-	73.0	-	-	-	-	98.0	
2	E.S. V	-	-	-	-	81.0	-	-	-	-	107.0	
3	L.M. V	9.1 2.5	6.2 2.6	6.7 2.7	11.8 2.4	73.0	11.3 4.1	9.2 2.6	8.3 3.4	7.8 3.0	102.0	
4	F.S. V	6.4 1.6	7.9 4.2	9.7 3.7	10.9 4.0	70.0	10.4 4.4	10.3 4.7	10.8 4.5	10.6 4.2	112.0	
5	K.H. V	10.8 2.4	11.1 2.8	10.4 2.9	16.1 4.3	76.0	19.6 6.2	16.2 4.3	13.4 3.4	14.2 3.4	98.0	
6	H.K. V	-	-	-	-	70.0	-	-	-	-	102.0	
7	K.G. V	11.8 4.3	10.2 3.9	7.9 2.5	8.6 2.1	85.0	10.2 2.7	7.9 2.6	11.0 3.4	10.2 3.1	120.0	
8	B.K. V	10.6 4.3	11.0 4.5	10.7 3.1	8.8 3.4	97.0	8.5 2.5	10.1 2.1	11.3 2.6	12.2 2.7	117.0	
	$\bar{X}$ SEM	9.7 0.9	9.3 1.0	9.1 0.8	11.2 1.4	78.1 3.3	12.0 2.0	10.7 1.4	11.0 0.8	11.0 1.1	107.0 3.0	
	$\bar{X}$ SEM	3.0 0.5	3.6 0.4	3.0 0.2	3.2 0.4		4.0 0.7	3.3 0.5	3.5 0.3	3.3 0.3		

T a b e l l e 19

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Glycerin vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e				L a k t a t - P e r i o d e			
		0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.G. A V	16.5 8.2	16.3 7.1	15.5 7.2	14.6 6.8	12.6 6.8	12.1 6.8	12.0 5.2	12.2 6.2
2	R.W. A V	11.4 4.7	12.4 5.9	11.5 5.3	12.1 5.5	13.0 5.9	11.4 5.5	12.0 6.5	12.3 5.8
3	N.C. A V	11.5 6.9	10.9 6.7	12.1 6.8	12.6 6.6	10.8 6.3	12.0 6.9	11.5 5.6	12.6 6.8
4	N.F. A V	13.5 5.8	12.5 5.4	11.2 5.4	11.5 4.8	10.7 4.0	11.2 4.6	11.3 6.5	12.2 5.3
5	B.J. A V	14.9 5.4	15.3 3.3	15.6 5.2	13.2 4.6	11.9 5.3	12.6 4.7	13.1 5.6	13.2 6.2
X SEM	A	13.6 1.0	15.5 1.0	13.2 1.0	12.8 0.5	11.8 0.5	11.9 0.3	12.0 0.3	12.5 0.2
X SEM	V	6.2 0.6	5.7 0.7	6.0 0.4	5.7 0.4	5.7 0.5	5.7 0.5	5.9 0.3	6.1 0.2

Nr.	Name	Laktat - Periode					Laktat - Periode				
		0	10	20	30	DB	40	50	60	70	DB
1	G.B. A V	70.9 47.7	69.1 46.6	67.0 49.4	70.3 52.0	73.0	74.0 54.7	81.9 49.2	74.0 51.6	84.4 50.9	98.0
2	B.S. A V	50.5 50.0	56.4 45.6	51.3 50.0	59.4 50.6	81.0	56.2 46.1	62.5 55.0	62.0 55.7	61.4 53.2	107.0
3	L.M. A V	66.9 49.1	58.7 41.0	53.9 43.7	44.6 40.8	73.0	42.2 36.2	51.9 39.0	54.6 47.7	52.0 47.2	102.0
4	F.S. A V	55.1 55.0	53.1 51.9	55.9 50.5	59.0 51.2	70.0	65.6 55.0	65.6 56.9	64.4 57.2	66.0 60.2	112.0
5	K.H. A V	70.9 46.9	75.0 46.2	71.9 45.6	76.7 50.0	76.0	100.6 78.1	94.4 72.5	98.7 71.2	91.2 75.5	98.0
6	H.K. A V	78.7 64.4	72.5 61.0	73.1 59.5	79.4 58.0	70.0	91.9 71.9	98.8 82.5	100.0 78.0	99.0 68.1	102.0
7	K.G. A V	91.0 84.0	86.0 63.0	80.0 55.5	77.0 60.0	85.0	87.0 70.0	79.5 62.5	94.5 72.0	95.0 66.5	120.0
8	B.K. A V	119.0 96.5	121.0 104.0	115.0 101.0	104.0 76.0	97.0	86.0 73.0	107.0 82.0	123.0 93.0	136.0 111.0	117.0
	$\bar{X}$ SEM	75.4 7.7	74.6 7.5	71.0 7.3	71.2 6.3	78.1 3.3	75.4 7.0	80.2 6.8	83.9 8.4	85.6 9.4	107.0 3.0
	$\bar{X}$ SEM	59.1 5.9	57.4 7.2	56.9 6.5	54.8 3.6		60.6 5.3	62.4 5.5	65.8 5.4	66.5 7.2	

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen der freien Fettsäuren vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e				L a k t a t - P e r i o d e			
		0	10	20	30	40	50	60	70
1	G.G. A V	90.0 68.0	82.0 63.0	72.0 55.0	72.0 56.0	47.0 46.0	47.0 42.0	53.0 41.0	52.0 39.0
2	R.W. A V	80.0 58.0	78.0 60.0	79.0 53.0	72.0 49.0	67.0 51.0	63.0 45.0	60.0 50.0	54.0 45.0
3	N.C. A V	78.0 57.0	68.0 58.0	62.0 54.0	56.0 50.0	55.0 45.0	55.0 43.0	55.0 48.0	70.0 43.0
4	N.F. A V	58.0 56.0	49.0 44.0	52.0 44.0	43.0 37.0	45.0 40.0	52.0 42.0	58.0 44.0	57.0 43.0
5	B.J. A V	60.0 45.0	68.0 43.0	72.0 49.0	70.0 47.0	66.0 48.0	62.0 48.0	57.0 49.0	57.0 49.0
X SEM	A	74.4 5.6	69.0 5.7	67.4 4.7	62.6 5.7	56.8 4.2	55.8 3.0	56.6 1.2	58.0 3.1
X SEM	V	56.8 3.7	53.6 4.2	51.0 2.0	47.8 3.1	46.0 1.8	44.0 1.1	46.4 1.7	43.8 1.6

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von β -Hydroxybutyrat, vor und während der Laktatinfusion 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	C o n z e n t r a t i o n e n				L a k t a t - P e r i o d e						
		0	10	20	30	DB	40	50	60	70	DB	
1	G.B. A V	30.8 76.9	26.9 76.9	51.1 75.0	59.6 89.4	73.0	58.7 79.8	45.2 71.2	43.3 69.2	37.5 67.3	98.0	
2	B.S. A V	- -	- -	- -	- -	81.0	- -	- -	- -	- -	107.0	
3	E.M. A V	16.3 40.4	33.7 67.3	29.8 66.3	38.5 60.3	73.0	26.0 57.7	27.9 32.7	23.1 30.8	14.4 28.8	102.0	
4	F.S. A V	44.2 70.2	37.5 59.6	42.3 61.5	46.2 69.2	70.0	42.3 55.8	44.2 48.1	37.5 43.3	30.8 38.5	112.0	
5	K.H. A V	24.0 33.4	19.2 36.5	26.0 45.2	27.9 52.9	76.0	31.7 54.8	40.4 50.0	43.3 45.2	37.5 40.4	98.0	
6	H.K. A V	40.4 79.8	45.2 98.1	55.8 102.9	54.8 98.1	70.0	60.6 83.7	52.9 87.5	60.6 85.6	51.0 85.6	102.0	
7	K.C. A V	29.4 41.1	33.6 39.0	34.8 36.2	31.0 39.9	85.0	29.6 35.7	27.1 29.9	24.0 27.8	21.0 32.0	120.0	
8	B.K. A V	- -	- -	- -	- -	97.0	- -	- -	- -	- -	117.0	
Σ SEM	A	30.9 4.2	32.7 3.6	39.9 4.8	43.0 5.2		41.5 6.2	39.6 4.2	38.6 5.7	32.0 5.3		
	V	58.0 6.0	62.9 9.5	64.5 9.6	69.3 8.9	78.1 3.5	61.2 7.3	53.1 9.2	50.3 9.2	48.8 9.2	107.0 3.0	

T a b e l l e 23

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von β -Hydroxybutyrat vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o - P e r i o d e				L a k t a t - P e r i o d e					
		0	10	20	30	40	50	60	70		
1	G.G. V	15.4 29.8	25.0 51.0	31.7 51.0	31.7 41.3	22.1 23.1	12.5 19.2	7.7 18.3	11.5 16.3		
2	R.W. V	30.8 36.5	27.9 37.5	27.9 35.6	27.9 33.7	25.0 30.8	17.3 22.1	18.3 26.1	20.2 27.9		
3	N.C. V	58.7 69.2	65.4 76.9	63.5 80.8	65.4 72.1	66.3 74.0	68.3 75.0	70.2 84.6	76.0 82.7		
4	N.F. V	75.0 104.8	77.9 110.6	71.2 104.8	72.1 91.3	64.4 83.7	60.6 71.2	62.5 70.2	59.6 71.2		
5	B.J. V	14.4 38.5	13.5 34.6	15.4 39.4	24.0 46.2	26.0 43.3	24.0 35.6	18.3 34.6	11.5 34.6		
- X											
SEM	A	38.8 12.1	41.9 12.5	41.9 10.8	44.2 10.1	40.8 10.1	36.5 11.6	35.4 12.8	35.8 13.4		
- X											
SEM	V	55.8 14.0	62.1 14.2	62.3 13.3	56.9 10.8	51.0 11.9	44.6 12.0	46.7 13.0	46.5 12.9		

Arterielle und lebervenöse Konzentrationen von Azetazetat vor und während Infusion von Laktat bei mit Phenformin vorbehandelten Probanden 15 Stunden nach der letzten Mahlzeit

Nr.	Name	o-Periode					L a k t a t - P e r i o d e				
		0	10	20	30	40	50	60	70		
1	G.G. A V	-	-	15.8 27.4	-	10.7 13.9	8.2 14.0	7.5 13.3	6.2 10.4		
2	R.W. A V	-	-	7.6 10.3	-	6.4 10.1	1.6 8.3	2.3 7.9	0.9 5.4		
3	N.C. A V	-	-	14.4 22.4	-	14.1 21.8	12.2 23.4	12.4 23.4	13.8 22.6		
4	N.F. A V	-	-	22.8 37.9	-	20.8 28.4	18.8 32.2	21.6 32.7	19.1 28.0		
5	A V	-	-	9.7 16.1	-	8.5 12.3	10.6 12.1	9.3 11.9	8.2 12.5		
- X SEM	A	-	-	14.1 2.6	-	12.1 2.5	10.3 2.8	10.6 3.2	9.6 3.1		
- X SEM		-	-	22.8 4.8	-	17.3 3.4	18.0 4.3	17.9 4.5	15.8 4.2		

L e b e n s l a u f

Am 20. August 1944 wurde ich in Ruhla/Thüringen als Sohn des kaufm. Angestellten Günther Braun und seiner Ehefrau Gertrud geboren. Nach vier Jahren Volksschule und drei Jahren Mittelschule besuchte ich das Wilhelm-Filchner Gymnasium in Wolfhagen/Hessen und legte dort am 23.2.1965 das Abitur ab.

Vom 1.4.1965 bis 31.3.1967 leistete ich meinen Wehrdienst in einer Sanitätseinheit ab.

Da meiner Bewerbung zum Studium der Medizin nicht stattgegeben wurde, immatrikulierte ich mich in der naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Marburg und studierte vom 1.4.1967 bis 28.2.1969 vier Semester Psychologie.

Im Sommersemester 1969 begann ich in München in der Ludwig-Maximilians-Universität das Studium der Medizin und unterzog mich hier am 6.10. 1970 der naturwissenschaftlichen und am 30. 9. 1971 der ärztlichen Vorprüfung.

Herrn Prof. Dr. H. Mehnert danke ich für die Annahme der Arbeit und die freundliche Übernahme des Koreferates.

Herrn Priv. Doz. Dr. G. Dietze möchte ich für die freundliche Überlassung des Themas, die mir jederzeit gewährte tatkräftige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit und die freundliche Übernahme des Referates danken.



